

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082228 A1

(51) 国際特許分類: A61K 7/00, 7/48

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03945

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-91530 2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002) JP
特願2002-344179
2002 年 11 月 27 日 (27.11.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
社資生堂 (SHISEIDO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010
東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤原 重良 (FU-
JIWARA, Shigeyoshi) [JP/JP]; 〒236-8643 神奈川県 横
浜市 金沢区福浦2丁目12番1号 株式会社資生堂
リサーチセンター (金沢八景)内 Kanagawa (JP). 傳田
光洋 (DENDA, Mitsuhiko) [JP/JP]; 〒236-8643 神奈川県
横浜市 金沢区福浦2丁目12番1号 株式会社資生
堂リサーチセンター (金沢八景)内 Kanagawa (JP). 小川 克基 (OGAWA, Katsuki) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川
県 横浜市 都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生
堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 宮本
剛 (MIYAMOTO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川
県 横浜市 都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生
堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 高田
定樹 (TAKATA, Sadaki) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川
県 横浜市 都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂
リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 岩橋 祐司 (IWAHASHI, Yuji); 〒221-0044 神奈
川県 横浜市 神奈川区東神奈川1-11-8 Kanagawa
(JP).

(81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 補正書・説明書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: INSOLUBLE POWDER, POWDER FOR RESTORING BARRIER FUNCTION OF SKIN, POWDER FOR PREVENT-
ING/MITIGATING SKIN CHAPPING, AND PREPARATION CONTAINING THE SAME FOR EXTERNAL USE ON SKIN

(54) 発明の名称: 不溶性粉体、皮膚バリア機能回復粉体、肌荒れ防止・改善粉体及びそれを含む皮膚外用剤

(57) Abstract: An insoluble powder characterized by having a ξ potential which is a negative value. The insoluble powder prefer-
ably comprises barium sulfate as the main component. The insoluble powder preferably has an average primary-particle diameter of
3 to 100 μ m and an aspect ratio of from 3 to 250. The insoluble powder preferably is a metal-doped barium sulfate powder obtained
by reacting barium ions with sulfate ions in the presence of metal ions. In the above insoluble powder, the metal ions preferably
are ions of one or more members selected from the group of lithium, sodium, and zinc. Also provided are a powder for restoring
the barrier function of the skin and a powder for preventing/mitigating skin chapping which each is characterized by comprising the
insoluble powder. Further provided is a preparation for external use on the skin, characterized by containing the insoluble powder in
an amount of 1 to 40 wt. %.(57) 要約: 本発明の第一の主題は、 ξ 電位が負の値であることを特徴とする不溶性粉体である。前記不溶性粉体にお
いて、硫酸バリウムを主成分とすることが好適である。前記不溶性粉体において、平均一次粒子径が3~100 μ m、
アスペクト比が3~250であることが好適である。前記不溶性粉体において、バリウムイオンと硫酸イオンとを金属
イオンの共存下で反応させて得られる金属ドーパ硫酸バリウム粉体であることが好適である。前記不溶性粉体にお
いて、金属イオンがリチウムイオン、ナトリウムイオン、亜鉛イオンからなる群より選ばれる1種又は2種以上で
あることが好適である。本発明の第二の主題は、前記粉体からなることを特徴とする皮膚バリア機能回復粉体、肌
荒れ防止・改善粉体である。本発明の第三の主題は、前記粉体の含有量が1~40質量%であることを特徴とする皮
膚外用剤である。

WO 03/082228 A1

明 細 書

不溶性粉体、皮膚バリア機能回復粉体、肌荒れ防止・改善粉体
及びそれを含む皮膚外用剤

本出願は、2002年3月28日付け出願の日本国特許出願2002-91530号、2002年11月27日付け出願の日本国特許出願2002-344179号の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

[技術分野]

本発明は不溶性粉体、特にその皮膚バリア機能回復効果、及び肌荒れ防止・改善効果に関する。

[背景技術]

皮膚は解剖学的に表皮、真皮、皮下組織に大別され、そのうちの表皮は基底層、有棘層、顆粒層、及び角層から構成されている。表皮の角層は非常に薄く厚さ20 μ mにも満たない。従って紫外線、乾燥、大気汚染、微生物等の外的刺激、皮脂分泌、汗腺機能、表皮代謝、加齢等の内的要因により、乾燥や肌荒れを引き起こしやすい。このような乾燥や肌荒れに対して、従来は保湿、保水作用の高いアミノ酸、多糖類、脂質、天然高分子等を皮膚外用剤等に配合することが行われていた。

しかしながら、これらを多量に配合した皮膚外用剤等はべたつく傾向にあり、使用面での弊害を生じることがあった。

一方で、粉体のような皮膚内部へ浸透しない固形物を有効成分として肌荒れ改善に用いることができれば、より安全性を高めることができると考えられる。

本発明は、前記従来課題に鑑みなされたもので、優れた皮膚バリア機能回復効果、肌荒れ防止改善効果を持つ不溶性粉体及びそれを配合した皮膚外用剤を提供することを目的とする。

[発明の開示]

上記課題に鑑み、本発明者らが鋭意検討した結果、特定の不溶性粉体は、優れた皮膚バリア機能回復効果、及び肌荒れ防止・改善効果を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明の第一の主題は即ち、 ζ 電位が負の値であることを特徴とする不溶性粉体である。

ζ 電位とは液体と固体が接するときに生じる接触電位差のうち界面動電現象に関与する部分をいい、対象物の表面荷電状態の評価に好適に用いられる。本発明における ζ 電位の測定方法は以下の通りである。

pH 7.5 の Tris・HCl 緩衝液中に試料を分散・超音波処理した後、18 時間放置した上澄み液を測定に用いた。 ζ 電位は大塚電子株式会社製の電気泳動光散乱光度計 LEZA-600 を用いて測定した。測定は3 回行い、結果はその平均値で表した。

前記不溶性粉体において、硫酸バリウムを主成分とすることが好適である。

前記不溶性粉体において、平均一次粒子径が $3 \sim 100 \mu\text{m}$ 、アスペクト比が $3 \sim 250$ であることが好適である。

また、アスペクト比とは (平均一次粒子径) / (平均厚み) を表す。

前記不溶性粉体において、バリウムイオンと硫酸イオンとを金属イオンの共存下で反応させて得られる金属ドーパ硫酸バリウム粉体であることが好適である。

前記不溶性粉体において、バリウムイオンと硫酸イオン、及び金属イオンのモル比が $1 : 0.5 \sim 2 : 0.001 \sim 10$ であることが好適である。

前記不溶性粉体において、金属イオンがリチウムイオン、ナトリウムイオン、亜鉛イオンからなる群より選ばれる1 種又は2 種以上であることが好適である。

本発明の第二の主題は、前記粉体からなることを特徴とする皮膚バリア機能回復粉体、肌荒れ防止・改善粉体である。

本発明の第三の主題は、前記粉体の含有量が $1 \sim 40$ 質量%であることを特徴とする皮膚外用剤である。

本発明の不溶性粉体は、皮膚バリア機能回復剤、及び肌荒れ防止・改善剤として使用することができる。

[図面の簡単な説明]

図1は、表皮を介した電気二重層を示した図である。

図2は、皮膚バリア機能回復効果測定方法の説明図である。

図3は、皮膚バリア破壊後、しばらくしてから不溶性粉体を塗布した場合の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図4は、表皮増殖性異常防止効果の比較図である。

図5は、各配合量の不溶性粉体を配合した皮膚外用剤の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図6は、各皮膚外用剤をヒトに連用後の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図7は、亜鉛ドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図8は、ナトリウムドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図9は、リチウムドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図10は、カルシウムドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図11は、アルミニウムドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図12は、マグネシウムドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図13は、鉄ドーブ硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウムとの皮膚バリア機能回復効果の比較図である。

図14は、亜鉛ドーブ硫酸バリウムと、鉄ドーブ硫酸バリウムの表皮増殖性異常防止効果の比較図である。

図15は、実施例1の不溶性粉体の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図16は、実施例2の不溶性粉体の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図17は、実施例3の不溶性粉体の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図18は、実施例4の不溶性粉体の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図19は、実施例5の不溶性粉体の皮膚バリア回復効果を示した図である。

図20は、実施例6の不溶性粉体の皮膚バリア回復効果を示した図である。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に、本発明の好適な実施形態について説明する。

正常な皮膚においては、カルシウムイオンは角層と真皮に局在しているが、皮膚バリア破壊により、皮膚のカルシウムイオンの適切な局在が崩れ、イオンの拡散が生じる。

本発明にかかる不溶性粉体は、 ζ 電位が負であることに特徴がある。

負の ζ 電位を持つ不溶性粉体を皮膚に塗布すると、陰イオンとして塩化イオン (Cl^-) 等が不溶性粉体側に引き寄せられる。そのため陰イオンに引き寄せられる形でカルシウムイオン、マグネシウムイオン (Ca^{2+} 、 Mg^{2+}) が表皮の上層部に局在する。すなわち不溶性粉体が皮膚上にて、イオンの層 (電気二重層) を形成する (図1)。表皮を介した電気二重層の形成により、カルシウムイオン、マグネシウムイオンの拡散が抑制され、皮膚バリア破壊が回復する。

第一実施形態

本発明にかかる不溶性粉体の第一実施形態は、平均一次粒子径が $3 \sim 100 \mu\text{m}$ 、アスペクト比が $3 \sim 250$ である不溶性粉体である。

平均一次粒子径が $3 \mu\text{m}$ 以上、アスペクト比が3以上であると、粒子内電子の移動が起きにくいので、前記電気二重層が安定するため、優れた皮膚バリア回復効果が得られる。一方、平均一次粒子径が $100 \mu\text{m}$ を超える場合、あるいはアスペクト比が250を超える場合は、皮膚外用剤に配合したとき使用性が悪くなることもあるため好ましくない。

また、実施形態1において用いられる不溶性粉体の種類は、前記条件を満たすものであれば特に制限されず、例えば、硫酸バリウム等が挙げられる。

本発明の硫酸バリウム粉体は、バリウムイオンを含むバリウム化合物溶液と硫酸イオンを含む硫酸化合物溶液とを混合する方法等の常法により製造することができる。反応温度は $50 \sim 100^\circ\text{C}$ が好適であり、特に $70 \sim 100^\circ\text{C}$ が最適である。

バリウム化合物は、水、アルコール等の溶媒中でバリウムイオンを生じるものであればいずれでもよく、特に限定されるものではない。例えば、水酸化バリウム、塩化バリウム、硫化バリウム、硝酸バリウム、酢酸バリウム等が挙げられる。中でも副生成物の処理が容易であることから、塩化バリウム、水酸化バリウムが好適である。

硫酸化合物は、水、アルコール等の溶媒中で硫酸イオンを生じるものであればいずれでもよく、特に限定されるものではない。例えば、硫酸、硫酸ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、硫酸アンモニウム、硫酸カリウム、硫酸リチウム等が挙げられるが、硫酸、硫酸ナトリウム、及び硫酸アンモニウムが好適である。

バリウム化合物、硫酸化合物は、水、アルコール等の溶媒に溶解させた状態で使用する。バリウム化合物、硫酸化合物の濃度は共に0.001～0.1mol/Lであることが好適である。0.001mol/Lより小さいと工業的製法として効率が悪くなり、0.1mol/Lより大きいと過飽和となり、微少な粒子が多数発生し凝集が起こる。

本発明の第一実施形態においてバリウムイオンと硫酸イオンは、モル比で1:0.5～2であることが好ましい。硫酸イオンがバリウムイオンに対してモル比0.5未満、又は2を越えると工業的製法として効率が悪くなる。

第二実施形態

本発明にかかる不溶性粉体の第二実施形態は、金属ドーブした硫酸バリウム粉体である。金属ドーブ硫酸バリウムは、ドーブしない硫酸バリウムと比較して、皮膚バリア機能回復効果が高い。

金属ドーブ硫酸バリウム粉体は、バリウムイオンと硫酸イオンとを金属イオンの共存下で反応させることにより製造することができる。例えば、(A)バリウムイオンを含むバリウム化合物溶液中と(B)金属イオンを含む金属塩化合物溶液とを混合した後(C)硫酸イオンを含む硫酸化合物溶液に加える方法、及び(A)バリウムイオンを含むバリウム化合物溶液中と(C)硫酸イオンを含む硫酸化合物溶液とを(B)金属イオンを含む金属塩化合物溶液に加える方法等で製造することができる。反応温

度は50～100℃が好適であり、特に70～100℃が最適である。

バリウム化合物、硫酸化合物、及びバリウム溶液、硫酸溶液は、第一実施形態に記載したものが好適に用いられる。

本発明においてドーブさせるのに好適な金属イオンとしては、例えば亜鉛イオン、ナトリウムイオン、リチウムイオン等が挙げられる。これらは、1種類又は2種類以上を組み合わせる用いることができる。それぞれの金属イオンは金属塩化合物の水溶液又はアルコール溶液として与えられる。

リチウム塩としては、水酸化リチウム、塩化リチウム、硝酸リチウム、炭酸リチウム、酢酸リチウム等が使用される。

ナトリウム塩としては、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が使用される。

亜鉛塩としては、水酸化亜鉛、塩化亜鉛、硝酸亜鉛、炭酸亜鉛、酢酸亜鉛等が使用される。

本発明の第二実施形態においてバリウムイオン、硫酸イオン、及び金属イオンは、モル比で1：0.5～2：0.001～10であることが好ましい。金属イオンがバリウムイオンに対してモル比0.001未満では本発明の効果が十分に発揮されず、10を越えると生成する硫酸バリウム粉体が凝集を起こす。また、硫酸イオンがバリウムイオンに対してモル比0.5未満、又は2を越えると工業的製法として効率が悪くなる。

本発明の不溶性粉体は、皮膚バリア機能回復粉体、あるいは肌荒れ防止・改善粉体として用いることができる。

本発明の不溶性粉体を皮膚外用剤に配合する場合、不溶性粉体は皮膚外用剤全量に対して1～40質量%、特に8～40質量%含まれることが好ましい。1質量%未満では本発明の効果が十分に発揮されず、40質量%を越えると製剤化が困難になる。

本発明の皮膚外用剤には、上記必須成分以外に、化粧品及び／又は皮膚科学的領域において常套的に使用される付加的な成分を必要に応じて適宜配合することができる。例えば、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アシルーN-メチルタウリン塩、アルキルエーテルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩、有機酸モノグリセリドなどのアニオン性界面活性剤、塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化アルキルピリジニウムなどのカチオン性界面活性剤、アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルアミドジメチルアミノ酢酸ベタイン、2-アルキル-N-カルボキシ-N-ヒドロキシイミダゾリニウムベタイン、レシチン、酵素分解レシチンなどの両性界面活性剤、アルキルポリオキシエチレン型、多価アルコールエステル型、アルキルポリグルコシド型、アルキルポリグリセリン型、シュガーエステル型、ポリエチレンオキサイド・ポリプロピレンオキサイド共重合体型、ソルビタン脂肪酸エステル、ジメチコンコポリオールなどの非イオン性界面活性剤、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、乳酸ナトリウム、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなどの保湿剤、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの半合成高分子、キサンタンガム、デキストラン、ヒアルロン酸、カゼイン、コラーゲンなどの天然高分子、高分子量シリコーン、ベンゾフェノン誘導体、パラアミノ安息香酸誘導体、メトキシ桂皮酸誘導体などの紫外線吸収剤、トコフェロール、BHTなどの酸化防止剤、EDTA、クエン酸、ヘキサメタリン酸、ピロ亜硫酸などの金属イオン封鎖剤、シリコーンマイクロエマルジョン、高圧乳化マイクロエマルジョンなどの微細エマルジョン、アルコール、等を含む事が出来る。

さらに有効成分としては、例えば、アルブチン、アスコルビン酸とその誘導体などの美白薬剤、レチノールとその誘導体などの抗老化薬剤、乳酸、グリコール酸などの α -ヒドロキシ酸類、育毛剤、ビタミン類、抗炎症剤、殺菌剤、各種の塩類等を含む事が出来る。

また、その使用形態も任意であり、例えば化粧水、クリーム、乳液、ローション、パック、軟膏、ムース、及び石けんの他、ファンデーション、アイシャドー、しみ・

隈カバー、リップクリーム、マスカラ、口紅、ボディ用メイクアップ製品等のメイクアップ化粧料、ヘアーリンス、シャンプー、皮膚の日焼け止めクリームまたは日焼け用クリーム、さらには皮膚科用軟膏、浴用剤等、従来化粧品及び／又は皮膚科学的領域において用いるものであれば何れの形態でも使用することができる。

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。また配合量は特に指定がない限り質量％で示す。

初めに表1の不溶性粉体について、皮膚バリア機能回復効果を調べるために以下の試験を行った。

皮膚バリア機能回復率の測定方法

1. 水分蒸発量測定装置 (Meeco) でヘアレスマウス背部の経皮水分蒸発量 (TEWL) を測定した。この値をTEWLの回復率100％と定義する。
2. ヘアレスマウスの背部全体の表皮角層をTEWLの値が800～900 (8～9mg/cm²/hour) になるまで、セロハンテープで表皮角層を剥がす作業を繰り返し、皮膚バリア破壊処理を行った。表皮角層を剥がした直後のTEWLの値から剥がす前のTEWLの値を差し引いた値をTEWLの回復率0％と定義する。
3. 下記表1の各粉体20mgを100～200μLのイオン交換水に懸濁させ懸濁液を調製した。該懸濁液をプラスチックラップの上にのせた2cm角の濾紙に滴下し、湿潤させた。これを前記皮膚バリア破壊処理直後にヘアレスマウスの背部に滴下した面が接するように塗布し、10分後に剥がした(図2)。また比較としてイオン交換水を湿潤させた濾紙を前記ヘアレスマウス背部の別の箇所に塗布し、10分後に剥がした。
4. 濾紙を剥がした時間を基準にして、剥がした直後(0時間後)、2、4、6時間後に、ヘアレスマウス背部のTEWLを測定し、下記の式に従ってそれぞれ回復率を計算した。

$$\text{回復率(\%)} = 100 \times \left\{ 1 - \left[\frac{\text{角層除去後、時間毎の TEWL} - \text{角層除去前の TEWL}}{\text{角層除去直後の TEWL} - \text{角層除去前の TEWL}} \right] \right\}$$

回復率、特に早い時間帯の回復率が良いほど、皮膚バリア機能回復効果が高いと言える。

皮膚バリア機能回復効果は以下の基準にて評価する。

評価基準

- ： イオン交換水を用いた場合と比較して、2時間後における回復率が15%以上高く、6時間後においても勝っている。
- △： イオン交換水を用いた場合と比較して、回復率に差がない。
- ×： イオン交換水を用いた場合と比較して、回復率が劣っている。

【表1】

試験例	不溶性粉体	形状	ζ 電位 (mV)	回復効果
1	硫酸バリウム	板状	-3.69	○
2	リチウム・フッ 硫酸バリウム	板状	-2.34	○
3	硫酸バリウム	不定形	1.11	△
4	鉄・フッ 硫酸バリウム	モミの木状	0.59	×
5	アルミニウム・フッ 硫酸バリウム	板状	3.08	△

ζ 電位の測定方法は以下の通りである。

pH 7.5 の Tris・HCl 緩衝液中に試料を分散・超音波処理した後、18時間放置した上澄み液を測定に用いた。ζ 電位は大塚電子株式会社製の電気泳動光散乱光度計 LEZA-600 を用いて測定した。測定は3回行い、結果はその平均値で表した。

試験例1, 2より、形状が板状の粉体は皮膚バリア機能回復効果が高いことがわかる。また試験例3, 4より、形状が不定形・モミの木状など、板状以外の粉体は回復効果がない、あるいは回復を遅延させることがわかる。しかしながら、試験例5より、

形状が板状の粉体でも、回復効果が低いものもあることから、形状が板状であることに加えて、 ζ 電位が負の値であるという要件も必要であると考えられる。

また硫酸バリウムが実質的に水に不要であることと、板状であることを要件とすることを併せて考えると、本発明の粉体としては、水系で不溶であることが要件となる。

板状で、且つ ζ 電位が負の値である不溶性粉体塗布により、皮膚バリア破壊が回復する理由は以下のように考えられる。

負の ζ 電位を持つ不溶性粉体を皮膚に塗布すると、陰イオンとして塩化イオン (Cl^-) 等が不溶性粉体側に引き寄せられる。そのため陰イオンに引き寄せられる形でカルシウムイオン、マグネシウムイオン (Ca^{2+} 、 Mg^{2+}) が表皮の上層部に局在する。すなわち不溶性粉体が皮膚上にて、イオンの層 (電気二重層) を形成する (図 1)。表皮を介した電気二重層の形成により、カルシウムイオン、マグネシウムイオンの拡散が抑制され、皮膚バリア破壊が回復する。

不溶性粉体の形状が板状でないと、その集合体は格子欠陥が多く粒子内電子の移動が起き、前記電気二重層が不安定であるため、皮膚バリア機能回復効果が低いのにに対し、形状が板状であると、粒子内電子の移動が起きないので、優れた皮膚バリア回復機能回復効果を持つものと考えられる。

皮膚内カルシウムイオンの動態

上記表 1 の粉体を用いて、皮膚バリア回復の過程における皮膚内でのカルシウムイオンの動態を観察した。

ヘアレスマウスの背部全体をアセトンにより皮膚バリア破壊処理を行った。各粉体それぞれ 40 mg を 200 ~ 400 μL のイオン交換水に懸濁させ懸濁液を調製した。該懸濁液をプラスチックラップの上にのせた 2 × 4 cm 角の濾紙に滴下し、湿潤させた。これを、前記皮膚バリア破壊処理を行ったヘアレスマウスの背部に滴下した面が接するように塗布し、10 分後に剥がした (図 2)。2 時間後のヘアレスマウス背部の皮膚を採取し、カルシウムイオンを視覚化することにより、イオン分布を確認した。

カルシウムイオンの視覚化方法は、カルシウムイオンを一定条件下で呈色して検出

することができるカルシウムグリーン 1™を含有する水溶性ゲル又はプラスチックに凍結組織片を接触させ、カルシウムグリーン 1™を発色させる方法であり、詳しくは特開 2001-324502 号に記載されている。

皮膚バリア破壊処理後の皮膚内では、カルシウムイオンの表皮内への拡散が起こっていた。

その後、試験例 1、2 の粉体を塗布した皮膚では、正常なイオン局在化状態に回復していたが、試験例 3～5 の粉体を塗布した皮膚では、イオンの拡散が悪化していた。以上より、本発明の不溶性粉体は、皮膚内イオン分布を正常化するために皮膚バリア機能回復効果を発揮するということが立証された。

粉体塗布までの時間と皮膚バリア機能回復効果との関係

次に、皮膚バリア破壊後、粉体塗布までの時間と回復効果との関係を調べた。上記表 1 試験例 1 の粉体 20 mg を 100～200 μ L のイオン交換水に懸濁させ懸濁液を前記皮膚バリア破壊 1 時間後に同様にして塗布し、各時間に回復率を計算した。バリア破壊後無処理のものと水を塗布したものとを比較した結果を図 3 に示す。

1 時間経過後に塗布した場合は、板状で、且つ電位が負の値である試験例 1 の粉体を使用した場合においても、皮膚バリア機能回復効果は得られなかった。これより皮膚バリア破壊後すぐに粉体を適用しないと効果が出ないことが確認された。これは本発明の不溶性粉体の皮膚バリア機能回復効果がバリア破壊後、表皮角層内で急速に起こるバリア修復機構に密接に関与していることを示す。また、不溶性粉体による物理的皮膚閉塞により水分蒸発量が減少するために、皮膚バリア回復がおきていると錯覚しているのではないことも確認された。

そこで、本発明者等はさらに検討を進めた。

電位

本発明の不溶性粉体について好適な電位を調べるために以下の試験を行った。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、下記表 2 の各板状粉体について、皮膚バリア機能回復率を測定し、皮膚バリア機能回復効果を試験した。

【表 2】

試験例	不溶性粉体	ζ 電位 (mV)	形状	回復効果
6	硫酸バリウム	-2.31	板状	○
7	硫酸バリウム	-3.31	板状	○
8	硫酸バリウム	-3.69	板状	○
9	リチウムイオン硫酸バリウム	-2.34	板状	○
10	ナトリウムイオン硫酸バリウム	-1.71	板状	○
11	マグネシウムイオン硫酸バリウム	0.41	板状	×
12	アルミニウムイオン硫酸バリウム	3.08	板状	△

ζ 電位が負の値である不溶性粉体を用いた試験例 6～10 では、皮膚バリア機能回復効果が高い結果となった。一方 ζ 電位が正の値である不溶性粉体を用いた試験例 11、12 では、回復効果が見られなかった。

以上より、本発明にかかる不溶性粉体の ζ 電位は負の値であることが必要である。

板状の規定

前述のように本発明の不溶性粉体は、形状が板状であるということが要件であると考えられる。そこで「板状」を規定するために、さらに、好適な粒子径及びアスペクト比を調べる以下の試験を行った。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、下記表 3 の各粉体について、皮膚バリア機能回復率を測定し、皮膚バリア機能回復効果を試験した。

【表 3】

試験例	不溶性粉体	平均一次粒子径 (μm)	アスペクト比	回復効果
13	硫酸バリウム	0.05	—	×
14	硫酸バリウム	0.1	—	×
15	硫酸バリウム	0.8	—	△
16	硫酸バリウム	2.0	—	△
17	硫酸バリウム	3～10	3～20	○

18	硫酸バリウム	3～15	3～30	○
19	硫酸バリウム	3～20	3～40	○
20	リチウム・フッ硫酸バリウム	5～20	5～100	○
21	ナトリウム・フッ硫酸バリウム	30～50	30～250	○

アスペクト比とは（平均一次粒子径）／（平均厚み）を表す。

平均一次粒子径が3 μm 未満である粉体を用いた試験例13～16においては、 ζ 電位が負であっても、回復効果が見られず、回復が遅延するものもあった。また、粒子径が小さい粉体は形状を板状にすることが困難であるため、アスペクト比は測定できなかった。

一方、平均一次粒子径が3 μm 以上、アスペクト比が3以上の粉体を用いた試験例17～21においては、回復効果が高いことが確認された。

また、平均一次粒子径が100 μm を超える場合、あるいはアスペクト比が250を超える場合は、皮膚外用剤に配合したとき使用性が悪くなることがある。

これより、本発明にかかる板状不溶性粉体は平均一次粒子径が3～100 μm 、アスペクト比が3～250であることが必要である。

肌荒れ防止・改善効果

さらに本発明の不溶性粉体の肌荒れ防止・改善効果を試験するために、以下の試験を行った。

皮膚の厚さの測定方法

1. ヘアレスマウスを湿度10%以下、室温約25℃の乾燥条件下にて2日間予備飼育する。水分蒸発量測定装置（Meeco）でヘアレスマウス背部の経皮水分蒸発量（TEWL）を測定した。この値をTEWLの回復率100%と定義する。

2. ヘアレスマウスの背部全体の表皮角層をTEWLの値が200～300（2～3mg/cm²/hour）になるまで、アセトンを含ませた綿棒でこする作業を繰り返し、皮膚バリア破壊処理を行った。

3. 上記表3試験例13～19の各粉体40mgをそれぞれ200～400 μL のイオン交換水に懸濁させ懸濁液を調製した。該懸濁液をプラスチックラップの上にのせ

た 2×4 cm 角の濾紙に滴下し、湿潤させた。これを前記皮膚バリア破壊直後にヘアレスマウスの背部に滴下した面が接するように塗布し、10分後に剥がした（図2）。
4. その後、前述の乾燥条件下にて飼育し、48時間後のヘアレスマウス背部の皮膚を採取し10%ホルマリンにて固定し、パラフィン埋包後、 $2 \mu\text{m}$ の切片にしてその厚みを顕微鏡にて計測した。

また、皮膚バリア破壊処理及び粉体塗布を行わないヘアレスマウス（対照例1）、及び皮膚バリア破壊処理のみで粉体塗布しないヘアレスマウス（比較例1）についても同様な乾燥下においた後、皮膚の厚みを測定した。皮膚の厚みが厚くなっている場合、表皮増殖性異常が起こり、肌荒れが起きているものと判断した。

結果を図4に示す。

試験例17～19においては、粉体を塗布しない比較例1と比較して、著しく表皮増殖性異常が防止され、皮膚バリア破壊を行わない対照例1とほぼ同等であることが確認された。一方、試験例13～16においては表皮増殖性異常は全く防止されなかった。

また、見た目上でも比較例1と比較して、試験例13～16においては肌荒れがさらに悪化していることが観察されたのに対し、試験例17～19では肌荒れが抑制されていることが観察された。これより、平均一次粒子径が $3 \sim 100 \mu\text{m}$ 、アスペクト比が $3 \sim 250$ 、 ζ 電位が負の値の不溶性粉体は優れた肌荒れ防止・改善効果を持つことが確認された。

皮膚外用剤の皮膚バリア機能回復効果（マウス試験）

次に本発明の不溶性粉体配合のファンデーションを用い、皮膚バリア機能回復効果を試験した。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、下記表4に示す処方の各パウダリーファンデーションについて、皮膚バリア機能回復率を計算し、皮膚バリア破壊後無処理のヘアレスマウスと比較した。回復率、特に早い時間帯の回復率が良いほど、皮膚バリア機能回復効果が高いと言える。

結果を図5に示す（ $n = 9$ ）。

【表 4】	配合例1	配合例2	配合例3
試験例 7 の不溶性粉体	12	8	0
金属石鹼処理タルク (タルクACS-515™)	18.52	14.52	10.52
シリコン処理マイカ (SNP-WEY-(S)™)	15	15	15
シリコン処理セリサイト (SNH-300ST™)	22	22	22
シリコン処理合成マイカ (SNH-ST (EF)™)	4	4	4
シリコン処理酸化チタン (SNH-R-KB-1™)	6	6	6
球状PMMA粉末 (マイクロスフェア-M-330™)	6	6	6
球状PMMA被覆マイカ (コンボジットM-P™)	7	7	7
シリコン処理微粒子酸化チタン (酸化チタンMT-020™)	4	4	4
シリコン処理酸化鉄+シリコン処理タルク (SNP-R-1 (N)™)	1.34	1.34	1.34
シリコン処理酸化鉄+シリコン処理タルク (SNP-Y-75 (N)™)	3.32	3.32	3.32
シリコン処理酸化鉄+シリコン処理タルク (SNP-BL-1 (N)™)	0.4	0.4	0.4
エチルパラベン	0.4	0.4	0.4
ジメチルシリコン (シリコンKF-96A-6™)	5	5	5
トリオクタン酸グリセリン (RA-G-308™)	3	3	3
オクチルメトキシシナメート	3	3	3
セスキイソステアリン酸ソルビタン (エステル182™)	1	1	1
ビタミンE (イミックスD™)	0.02	0.02	0.02
	100	100	100

本発明の不溶性粉体を 8 質量%含む配合例 2、1 2 質量%含む配合例 1 を塗布したマウスにおいては、無処理のマウスに比べて、TEWLの回復率が高かった。また、粉体含有量が多いほど回復率は高かった。しかしながら、本発明の不溶性粉体を含まない配合例 3 を塗布したマウスにおいては、無処理のマウスと比較して、回復率は悪化していた。よって、本発明の不溶性粉体を含む皮膚外用剤は皮膚バリア機能回復効果があることが確認され、皮膚外用剤中における不溶性粉体の好適な含有量は 1 ～ 3 0 質量%、特に 8 ～ 3 0 質量%であることが示唆される。

皮膚外用剤の皮膚バリア機能回復効果（ヒト試験）

次に本発明の不溶性粉体配合のファンデーションを用い、ヒトに対する皮膚バリア機能回復効果を試験した。

表 5 に示す処方 of 2 種の両用ファンデーションを調製し、ヒト顔面に日中 8 時間以上 2 週間連用塗布した。水分蒸発量測定装置（Meeco）にてヒト顔面の経皮水分蒸発量（TEWL）を試料塗布前と 2 週間連用塗布後に測定を行ない、無処理の場合と比較した。TEWL 値が低いほど、皮膚バリア機能が回復しているといえる。結果を図 6 に示す（n = 9）。

【表 5】

	配合例 4	配合例 5
(1) 金属石鹸処理タルク	残余	残余
(2) シリコーン処理タルク	1. 5	1. 5
(3) シリコーン処理マイカ	8	8
(4) シリコーン処理セリサイト	3 0	3 0
(5) シリコーン処理合成マイカ	4	4
(6) 試験例 7 の不溶性粉体	1 5	0
(7) シリコーン処理酸化チタン	8	8
(8) シリコーン処理酸化鉄	2, 7	2, 7
(9) 球状ポリアクリル酸アルキル樹脂粉末	6	6
(10) 球状ポリアクリル酸アルキル樹脂微粒子粉末被覆マイカ	7	7
(11) ジメチルポリシロキサン	5	5
(12) トリイソオクタン酸グリセリン	3	3
(13) パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル	3	3
(14) セスキイソステアリン酸ソルビタン	1	1
(15) 防腐剤	適量	適量
(16) 酸化防止剤	適量	適量
(17) 香料	適量	適量

成分 1 ~ 10 を混合粉碎したところへ、加熱溶解した 11 ~ 17 を加えて攪拌混合し、さらに粉碎処理を行ったものを加圧成型した。

本発明の不溶性粉体を配合しない配合例 5 を塗布した場合は、TEWL 値に改善が見られなかったのに対し、本発明の不溶性粉体を 15 質量%配合した配合例 4 を塗布した場合は、TEWL 値が約 120 から約 60 と飛躍的に下がり、皮膚バリア機能が改善していることがわかった。

よって、本発明の不溶性粉体はヒトにおいても皮膚バリア機能回復効果があることが確認された。

次に、表 6 の金属ドーブ型硫酸バリウムと、金属ドーブしない硫酸バリウム（比較例 2）との皮膚バリア機能回復効果を比較するために以下の試験を行った。皮膚バリア機能回復率は上述のとおりにして計算した。結果を図 7～13 に示す。

【表 6】

種類		ドーピング元素・含有率	
試験例 22	Znドーブ硫酸バリウム	亜鉛	0.170%
試験例 23	Naドーブ硫酸バリウム	ナトリウム	0.013%
試験例 24	Liドーブ硫酸バリウム	リチウム	<0.001%
試験例 25	Caドーブ硫酸バリウム	カルシウム	0.074%
試験例 26	Alドーブ硫酸バリウム	アルミニウム	0.004%
試験例 27	Mgドーブ硫酸バリウム	マグネシウム	0.003%
試験例 28	Feドーブ硫酸バリウム	鉄	0.200%
比較例 2	硫酸バリウム	—	—

Zn、Na、Li をドーブさせた硫酸バリウム粉体を使用した場合（試験例 22～24）においては、ドーブしない硫酸バリウム粉体を使用した場合（比較例 2）に比べ、皮膚バリア回復が促進されることが確認された。また、Ca、Al をドーブさせた硫酸バリウム粉体を使用した場合（試験例 25, 26）においては、皮膚バリア回復に影響を与えなかった。一方、Mg、Fe をドーブさせた硫酸バリウム粉体を使用した場合（試験例 27, 28）においては、逆に皮膚バリア回復が遅延されることが確認された。

これより、Zn、Li、Naをドーブさせた硫酸バリウム粉体は、金属ドーブしない硫酸バリウムに比べて、特異的に優れた肌荒れ改善効果を持つことが確認された。

肌荒れ防止・改善効果

ダメージを与えていないヘアレスマウスの皮膚の厚みを測定した。（対照例2）

乾燥下におかれたヘアレスマウスの背部全体を繰り返してアセトンで拭き、ダメージを与えた。

表6の試験例22, 28に示す各金属ドーブ硫酸バリウム粉体各20mgをそれぞれ100～200 μ Lのイオン交換水に懸濁させ懸濁液を調製した。該懸濁液をプラスチックラップの上にのせた2cm角の濾紙に滴下し、湿潤させた。これを前記皮膚バリア破壊処理後のヘアレスマウスの背部に滴下した面が接するように10分間塗布した後、剥がした。

そのまま乾燥下におき、2日後のヘアレスマウス背部の皮膚の厚みを計測し、試料を塗布しない箇所の皮膚の厚みと比較した。皮膚の厚みが厚くなっている場合、表皮増殖性異常が起こり、肌荒れが起きているものと判断される。結果を図14に示す。

試験例28のFeドーブ硫酸バリウム粉体を使用した箇所は、試料を塗布しない箇所（比較例4）と比較して、さらに表皮増殖性異常が進行したのに対し、試験例22のZnドーブ硫酸バリウム粉体を使用した箇所は、試料を塗布しない箇所（比較例3）と比較して、表皮増殖性異常が防止されることが確認された。また、見た目上でも、試験例28では落屑が顕著に観察されたのに対し、試験例22では落屑は認められなかった。これより、Znドーブ硫酸バリウム粉体は優れた肌荒れ防止・改善効果を持つことが確認された。

実施例1 硫酸バリウム

平均一次粒子径 3～10 μ m、アスペクト比 3～20、 ζ 電位 -2.31

（製造方法）

容量3000mLの丸底セパラブルフラスコに、80mmol/L塩化バリウム水溶液500mLと、イオン交換水1000mLとを攪拌混合した。液温を100℃とした後、攪拌しながら、80mmo

1/L-硫酸ナトリウム水溶液500mLを滴下した。滴下と同時に、白色の硫酸バリウムが生成・析出して、反応溶液が懸濁状態となった。硫酸ナトリウム水溶液の添加後、1時間反応を行った。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、得られた固形生成物は沈降させ、濾過水洗をして塩を除去した後、120℃で12時間乾燥をした。次いで、固形生成物に粉碎処理を施し（小型粉碎機を用いて、5分間粉碎処理を行った）、白色粉体を得た。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、皮膚バリア機能回復率を測定した結果を図15に示す。

実施例2 硫酸バリウム

平均一次粒子径 3~15 μ m、アスペクト比 3~30、 ζ 電位 -3.31

（製造方法）

容量3000mLの丸底セパラブルフラスコに、60mmol/L-塩化バリウム水溶液500mLと、イオン交換水1000mLとを攪拌混合した。液温を100℃とした後、攪拌しながら、60mmol/L-硫酸ナトリウム水溶液500mLを滴下した。滴下と同時に、白色の硫酸バリウムが生成・析出して、反応溶液が懸濁状態となった。硫酸ナトリウム水溶液の添加後、1時間反応を行った。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、得られた固形生成物は沈降させ、濾過水洗をして塩を除去した後、120℃で12時間乾燥をした。次いで、固形生成物に粉碎処理を施し（小型粉碎機を用いて、5分間粉碎処理を行った）、白色粉体を得た。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、皮膚バリア機能回復率を測定した結果を図16に示す。

実施例3 硫酸バリウム

平均一次粒子径 3~20 μ m、アスペクト比 3~40、 ζ 電位 -3.69

（製造方法）

容量3000mLの丸底セパラブルフラスコに、40mmol/L-塩化バリウム水溶液500mLと、イオン交換水1000mLとを攪拌混合した。液温を100℃とした後、攪拌しながら、40mmol/L-硫酸ナトリウム水溶液500mLを滴下した。滴下と同時に、白色の硫酸バリウムが

生成・析出して、反応溶液が懸濁状態となった。硫酸ナトリウム水溶液の添加後、1時間反応を行った。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、得られた固形生成物は沈降させ、濾過水洗をして塩を除去した後、120℃で12時間乾燥をした。次いで、固形生成物に粉碎処理を施し（小型粉碎機を用いて、5分間粉碎処理を行った）、白色粉体を得た。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、皮膚バリア機能回復率を測定した結果を図17に示す。

実施例4 リチウムドープ硫酸バリウム

（平均一次粒子径 5～20 μm 、アスペクト比 5～100、 ζ 電位 -2.34）

（製造方法）

容量3000mLの丸底セパラブルフラスコに、60mmol/Lー塩化バリウム水溶液500mLと、塩化リチウム60mmol/L水溶液500mLとイオン交換水1000mLとを攪拌混合した。液温を100℃とした後、攪拌しながら、60mmol/Lー硫酸ナトリウム水溶液500mLを滴下した。滴下と同時に、白色の硫酸バリウムが生成・析出して、反応溶液が懸濁状態となった。硫酸ナトリウム水溶液の添加後、1時間反応を行った。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、得られた固形生成物は沈降させ、濾過水洗をして塩を除去した後、120℃で12時間乾燥をした。次いで、固形生成物に粉碎処理を施し（小型粉碎機を用いて、5分間粉碎処理を行った）、白色粉体を得た。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、皮膚バリア機能回復率を測定した結果を図18に示す。

実施例5 ナトリウムドープ硫酸バリウム

（平均一次粒子径 30～50 μm 、アスペクト比 30～250、 ζ 電位 -1.71）

（製造方法）

容量3000mLの丸底セパラブルフラスコに、60mmol/Lー塩化バリウム水溶液500mLと、塩化ナトリウム60mmol/L水溶液500mLとイオン交換水1000mLとを攪拌混合した。液温を100℃とした後、攪拌しながら、60mmol/Lー硫酸ナトリウム水溶液500mLを滴下した。滴下と同時に、白色の硫酸バリウムが生成・析出して、反応溶液が懸濁状態となった。

硫酸ナトリウム水溶液の添加後、1時間反応を行った。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、得られた固形生成物は沈降させ、濾過水洗をして塩を除去した後、120℃で12時間乾燥をした。次いで、固形生成物に粉碎処理を施し（小型粉碎機を用いて、5分間粉碎処理を行った）、白色粉体を得た。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、皮膚バリア機能回復率を測定した結果を図19に示す。

実施例6 亜鉛ドーブ硫酸バリウム

容量3 Lの丸底セパラブルフラスコに、塩化バリウム0.06 mol/L水溶液500 mLと、塩化亜鉛0.06 mol/L水溶液500 mLとイオン交換水1 Lとを加え、攪拌混合した。液温を100℃とした後、攪拌しながら硫酸ナトリウム0.06 mol/L水溶液500 mLを添加し、1時間反応を行った。

反応溶液を室温まで冷却して、得られた生成物を沈降させ、濾過水洗し、120℃で12時間乾燥をした。

前記皮膚バリア機能回復率の測定方法に従って、皮膚バリア機能回復率を測定した結果を図20に示す。

実施例7 固形パウダリーファンデーション

(処方)	質量%
(1) シリコーン処理セリサイト	15
(2) シリコーン処理マイカ	20
(3) シリコーン処理合成マイカ	10
(4) シリコーン処理タルク	残余
(5) 網状型シリコーン被覆有機ポリシロキサンエラストマー球状粉末	3
(6) メチルシロキサン網状重合体球状粉末	4
(7) 硫酸バリウム	10
(平均一次粒子径：10 μm、アスペクト比：10、ζ 電位：-0.3mV)	
(8) ミリスチン酸亜鉛	2
(9) 粉末状炭化水素ワックス	3

(10) シリコーン処理酸化チタン	10
(11) シリコーン処理酸化鉄	4
(12) シリコーン処理酸化亜鉛	5
(13) スクワラン	3
(14) ジメチルポリシロキサン	4
(15) パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル塩	3
(16) ポリオキシエチレン・ポリアルキル共変性シリコーン	1
(17) セスキイソステアリン酸ソルビタン	1
(18) 防腐剤	適量
(19) 酸化防止剤	適量
(20) 香料	適量

(製法)

1～12の各成分を混合粉碎したところへ、13～20の各成分を混合したものを加えて攪拌混合し、さらに粉碎したものを容器に成型して、固形パウダリーファンデーションを得た。

実施例8 ベビーパウダー

(処方)	質量%
(1) タルク	残余
(2) 合成マイカ	12
(3) ステアリン酸マグネシウム	4
(4) 亜鉛華	3
(5) 硫酸バリウム	20

(平均一次粒子径：20 μ m、アスペクト比：40、 ζ 電位：-3.7mV)

(6) 香料	適量
--------	----

(製法)

1～5の各成分を攪拌混合したところへ、6を噴霧し、さらに混合した後粉碎処理を行って、ベビーパウダーを得た。

実施例 9 白粉

(処方)	質量%
(1) タルク	残余
(2) マイカ	1 2
(3) セリサイト	8
(4) 球状メチルシロキサン網状重合粉末	3
(5) 窒化ホウ素	4
(6) 硫酸バリウム	4 0
(平均一次粒子径：20 μ m、アスペクト比：40、 ζ 電位：-3.7mV)	
(7) 酸化鉄	2
(8) 群青被覆雲母チタン	1
(9) N-アシル化リジン	2
(10) ミリスチン酸亜鉛	3
(11) 粉末状合成ポリエチレンワックス	1
(12) トリイソオクタン酸グリセリン	3
(13) 流動パラフィン	2
(14) セスキイソステアリン酸ソルビタン	0. 5
(15) 防腐剤	適量
(16) 香料	適量

(製法)

1 ～ 1 1 の各成分を攪拌混合した後、均一に混合した 1 2 ～ 1 6 を加えて混合して粉砕し、中皿へ成型して白粉を得た。

実施例 1 0 O/W乳化型化粧料

(処方)	質量%
(1) 精製水	残余
(2) プロピレングリコール	4
(3) グリセリン	2
(4) メタリン酸ナトリウム	適量

(5) ベントナイト	2
(6) 水酸化カリウム	0.4
(7) パルミチン酸	1.2
(8) イソステアリン酸	1
(9) 酸化チタン	10
(10) 酸化鉄	適量
(11) 球状シリカ粉末	5
(12) 硫酸バリウム	8
(平均一次粒子径：20 μ m、アスペクト比：7、 ζ 電位：-0.3mV)	
(13) タルク	4
(14) マイカ	2
(15) 雲母チタン	1
(16) モノステアリン酸グリセリン	1
(17) モノイソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0.5
(18) セチルアルコール	0.4
(19) バチルアルコール	0.5
(20) 流動パラフィン	5
(21) ジメチルポリシロキサン	5
(22) パラメトシキケイ皮酸2-エチルヘキシル	3
(23) ワセリン	1
(24) 防腐剤	適量
(25) 香料	適量

(製法)

1～5を均一に攪拌混合したところへ6～8を加えて混合したものに、混合粉碎した9～15を加えて分散する。これに加熱溶解した16～25を加えて均一に乳化することにより、水中油型乳化化粧料を得た。

実施例 11 W/O 乳化型化粧料

(処方)

質量%

(1) 球状ポリウレタンパウダー	3
(2) シリコーン処理雲母チタン	2
(3) 硫酸バリウム	4
(平均一次粒子径：30 μ m、アスペクト比：15、 ζ 電位：-1.7mV)	
(4) シリコーン処理酸化チタン	10
(5) シリコーン処理酸化鉄	4
(6) シリコーン処理タルク	2
(7) シリコーン処理焼成マイカ	3
(8) 精製水	残余
(9) ジプロピレングリコール	8
(10) デカメチルシクロペンタシロキサン	25
(11) ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	15
(12) ジメチルポリシロキサン	3
(13) シリコーン樹脂	2
(14) ポリエーテル変性シリコーン	1.5
(15) アルキル・ポリエーテル両変性シリコーン	0.5
(16) イソステアリン酸	1
(17) 酸化防止剤	適量
(18) 防腐剤	適量

(製法)

10～18の各成分を均一に混合したものへ、1～7の各成分を混合粉碎したものを加えて分散させた。次に均一に混合溶解させた8～9を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化化粧料を得た。

実施例12 アイシャドー

(処方)	質量%
(1) タルク	残余
(2) セリサイト	7
(3) マイカ	15

(4) 球状PMMA粉末	3
(5) 球状スチレン樹脂被覆合成マイカ	2
(6) 酸化鉄被覆雲母チタン	4
(7) 酸化鉄	1.5
(8) 硫酸バリウム	10
(平均一次粒子径: 20 μ m、アスペクト比: 15、 ζ 電位: -2.4mV)	
(9) スクワラン	2
(10) ジメチルポリシロキサン	2
(11) モノオレイン酸ソルビタン	0.5
(12) 防腐剤	適量
(13) 香料	適量
(製法)	

1～8の各成分を混合粉碎したところへ、9～13の各成分を混合したものを加えて攪拌混合し、中皿に成型してアイシャドーを得た。

実施例13 油性スティック

(処方)	質量%
(1) カルナバロウ	1
(2) キャンデリラロウ	2
(3) セレシン	10
(4) スクワラン	残余
(5) トリイソオクタン酸グリセリン	9
(6) ジイソステアリン酸グリセリン	13
(7) ジメチルポリシロキサン	5
(粘度: 90,000mPa \cdot s at 25 $^{\circ}$ C)	
(8) ジメチルポリシロキサン	5
(粘度: 1,000mPa \cdot s at 25 $^{\circ}$ C)	
(9) シリコーン樹脂	8
(10) ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン	1

(11) マカデミアナッツ油脂肪酸コレステリル	3.5
(12) 合成ケイ酸ナトリウムマグネシウム	0.5
(13) 疎水性シリカ	0.5
(14) 精製水	2
(15) 球状シリコーン樹脂粉末被覆マイカ	3
(16) 球状ナイロン樹脂粉末	4
(17) 硫酸バリウム	10
(平均一次粒子径：40 μ m、アスペクト比：10、 ζ 電位：-1.7mV)	
(18) 色剤	適量
(19) 防腐剤	適量
(20) 香料	適量

(製法)

60℃に加熱した11に12～13を分散させ、これに均一溶解した10と14を加えて十分に攪拌する。別に加熱溶解させておいた1～9に、これを加えて十分攪拌し、さらに15～20を加えて分散攪拌し、その後容器に充填して油性スティックを得た。

実施例 14 パウダーファンデーション

(処方)	質量%
セリサイト	8
合成マイカ	5
タルク	too 100
シリカ被覆酸化亜鉛	5
亜鉛ドープ硫酸バリウム	2.2
球状ナイロン粉末	5
球状シリコーン弾性粉末	1.5
酸化チタン	1.2
ベンガラ	0.8
黄色酸化鉄	2

黒色酸化鉄	0. 1
ジメチルポリシロキサン	3
流動パラフィン	5
ワセリン	5
ソルビタンセスキイソステアレート	1
パラベン	適量
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

上記の全成分をアルコール中でビーズ媒体ミルにて一定時間粉碎混合した後、生成したスラリーを中皿容器に充填した後、アルコールを吸引しながらプレスし、パウダーファンデーションを製造した。

実施例 1 5 パウダーファンデーション

(処方)	質量%
マイカ	2 3
焼成セリサイト	1 5
レシチン処理亜鉛ドープ硫酸バリウム	1 0
亜鉛ドープタルク	too 1 0 0
球状シリコーン粉末	5
球状シリコーン弾性粉末	1 0
酸化チタン	1 2
ベンガラ	0. 8
黄色酸化鉄	2
黒色酸化鉄	0. 1
ジメチルポリシロキサン	4
流動パラフィン	6
ワセリン	5
ソルビタンセスキイソステアレート	1

パラベン	適量
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

上記の全成分をアルコール中でビーズ媒体ミルにて一定時間粉碎混合した後、生成したスラリーを中皿容器に充填した後、アルコールを吸引しながらプレスし、パウダーファンデーションを製造した。

実施例 16 パウダーファンデーション

(処方)	質量%
シリコーン処理セリサイト	18
シリコーン処理合成マイカ	12
シリコーン処理タルク	too 100
シリコーン処理リチウムドープ硫酸バリウム	10
球状PMMA樹脂粉末	5
球状シリコーン弾性粉末	2
球状ポリウレタン弾性粉末	3
ステアリン酸アルミ処理微粒子酸化チタン	6
シリカ被覆酸化亜鉛	4
シリコーン処理酸化チタン	10
シリコーン処理ベンガラ	1.2
シリコーン処理黄色酸化鉄	2.5
シリコーン処理黒色酸化鉄	0.9
パラベン	適量
ジメチルポリシロキサン	4
メチルフェニルポリシロキサン	3
オクチルメトキシシナメート	3
ポリエーテルシリコーン	2
酸化防止剤	適量

香料

適量

(製法)

上記の粉体全成分をヘンシェルミキサーにて混合した後、80℃に加温した油相成分の全混合物をスプレーノズルを用いて添加し、10分間攪拌混合した。その後40℃まで自然冷却して取り出した後粉碎機で2回粉碎し、パウダーファンデーションを製造した。

実施例 17 パウダーファンデーション

(処方)	質量%
フッ素変性シリコーン処理合成マイカ	too 100
フッ素変性シリコーン処理タルク	13
フッ素変性シリコーン処理ナトリウムドープ硫酸バリウム	15
球状ナイロン樹脂粉末	7
球状シリコーン弾性粉末	2
球状ポリウレタン弾性粉末	1
フッ素変性シリコーン処理微粒子酸化チタン	10
シリコーン処理酸化チタン	9
シリコーン処理ベンガラ	1.4
シリコーン処理黄色酸化鉄	2.8
シリコーン処理黒色酸化鉄	1.0
シリカ被覆酸化亜鉛	5
パラベン	適量
ジメチルポリシロキサン	4
メチルフェニルポリシロキサン	1
オクチルメトキシシナメート	3
ポリエーテルシリコーン	2
ワセリン	1
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

上記の粉体全成分をヘンシェルミキサーにて混合した後、80℃に加温した油相成分の全混合物をスプレーノズルを用いて添加し、10分間攪拌混合した。その後40℃まで自然冷却して取り出した後粉砕機で2回粉砕し、パウダーファンデーションを製造した。

実施例18 フェイスパウダー（白粉）

(処方)	質量%
亜鉛ドープ硫酸バリウム	35
多孔性板状シリカ	5
金属セッケン処理タルク	too 100
チッ化ホウ素	7
シリカ被覆酸化亜鉛	3
ベンガラ	0.3
黄色酸化鉄	1.2
球状シリコーン粉末	5
ワセリン	1
スクワラン	2
エステル油	1
ジメチルポリシロキサン	1
パラベン	適量
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

上記の粉体全成分をヘンシェルミキサーにて混合した後、80℃に加温した油相成分の全混合物をスプレーノズルを用いて添加し、5分間攪拌混合した。その後40℃まで自然冷却して取り出した後、粉砕機で2回粉砕し、フェイスパウダーを製造した。

実施例19 ルースパウダー（粉末状白粉）

(処方)	質量%
タルク	too 1 0 0
合成マイカ	1 0
亜鉛ドープ硫酸バリウム	2 5
球状多孔性シリカ粉末	5
球状アルミナ粉末	5
亜鉛華	3
シリカ被覆酸化亜鉛	5
スクワラン	3
パラベン	適量
香料	適量

(製法)

上記の粉体全成分をヘンシェルミキサーにて混合した後、80℃に加温した油相成分の全混合物をスプレーノズルを用いて添加し、5分間攪拌混合した。その後室温まで自然冷却して取り出した後、粉碎機で2回粉碎し、ルースパウダーを製造した。

実施例 20 O/W乳化型クリームファンデーション

(処方)	質量%
セリサイト	7
無水ケイ酸被覆酸化亜鉛	8
亜鉛ドープ硫酸バリウム	2 0
ベンガラ	0. 3
黄色酸化鉄	1. 2
黒色酸化鉄	0. 6
球状ポリエチレン粉末	6
スクワラン	1 0
オリーブ油	1 0
ステアリン酸	2
グリセリルモノステアレート	2

POE (40) モノステアリン酸シルビタン	2
グリセリン	5
トリエタノールアミン	0.8
PH調整剤	適量
防腐剤	適量
イオン交換水	too 100

(製法)

水相成分に粉末を分散させた後、これに別途加温した油相成分を添加して85℃で乳化した。乳化が終了した時点で室温まで冷却し容器に充填して、クリームファンデーションを製造した。

実施例 21 O/W乳化型化粧下地

(処方)	質量%
グリセリン	20
1, 2-ペンタンジオール	3
1, 3-ブチレングリコール	1
流動パラフィン	7.5
イソステアリン酸	0.5
薬剤	0.3
フタル酸ジ2エチルヘキシル	0.3
球状シリカ	4
亜鉛ドープ硫酸バリウム	5
安定化剤	適量
香料	適量
イオン交換水	too 100

(製法)

水相成分に粉末を分散させた後、これに別途加温した油相成分を添加して85℃で乳化した。乳化が終了した時点で室温まで冷却し容器に充填して、化粧下地を製造した。

実施例 2 2 W/O 乳化型リキッドファンデーション

(処方)	質量%
シリコーン処理亜鉛ドープ硫酸バリウム	1.5
シリコーン処理酸化チタン	8
シリコーン処理ベンガラ	1.2
シリコーン処理黄色酸化鉄	2.6
シリコーン処理黒色酸化鉄	0.6
球状シリコーン弾性粉末	2
球状PMMA粉末	5
オクチルシラン処理微粒子酸化チタン	6
シクロメチコン	100
ジメチルポリシロキサン	4
スクワラン	3
ポリエーテル変性シリコーン	2
ソルビタンセスキイソステアレート	1
分散助剤	適量
ジプロピレングリコール	2
イオン交換水	20
パラベン	適量
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

油相成分の全混合物を 85℃ に加温し、溶解、分散させた後、これに別途 85℃ に加温した水相成分の全混合物を添加して 85℃ で乳化した。乳化が終了した時点で室温まで冷却し容器に充填して、リキッドファンデーションを製造した。

実施例 2 3 W/O 乳化型リキッドファンデーション

(処方)	質量%
------	-----

フッ素変性シリコーン処理マイカ	5
フッ素変性シリコーン処理セリサイト	7
フッ素変性シリコーン処理酸化チタン	1 2
フッ素変性シリコーン処理酸化鉄	4
フッ素変性シリコーン処理亜鉛ドープ硫酸バリウム	6
オクチルシラン処理微粒子酸化チタン	4
球状PMMA粉末	5
球状シリコーン弾性粉末	5
シリカ被覆酸化亜鉛	4
シクロメチコン	too 1 0 0
ジメチルポリシロキサン	4
スクワラン	3
ポリエーテル変性シリコーン	1
フッ素変性ポリエーテル変性シリコーン	3
分散助剤	適量
ジプロピレングリコール	2
イオン交換水	2 0
パラベン	適量
抗酸化剤	適量
香料	適量

(製法)

油相成分の全混合物を85℃に加温し、溶解、分散させた後、これに別途85℃に加温した水相成分の全混合物を添加して85℃で乳化した。乳化が終了した時点で室温まで冷却し容器に充填して、リキッドファンデーションを製造した。

実施例24 油性アイシャドー

(処方)	質量%
ジメチルシリコーン	1 0
エステル油	1 0

流動パラフィン	too 1 0 0
スクワラン	1 0
ソルビタンセスキイソステアレート	1
ポリエチレンワックス	8
セレシンワックス	3
マイカ	7
球状セルロース粉末 (約 6 μ m)	5
亜鉛ドープ硫酸バリウム	2 5
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

油相と粉末成分の混合物を 8 5℃に加温し、溶解、分散させた後、脱気し中皿に充填して、油性アイシャドーを製造した。

実施例 2 5 口紅

(処方)	質量%
ポリエチレンワックス	1 0
セレシンワックス	3
ラノリン	2 0
ポリブデン	2 0
オクチルメトキシシナメート	5
ジメチコーン	1 2
エステル油	too 1 0 0
酸化チタン	4. 5
赤色 2 0 1 号	0. 5
赤色 2 0 2 号	1. 1
赤色 2 2 3 号	0. 3
球状ポリエチレン粉末 (約 5 μ m)	2
亜鉛ドープ硫酸バリウム	5

赤色干渉系パール剤	5
酸化防止剤	適量
香料	適量

(製法)

油相と粉末成分の混合物を 85℃に加温し、溶解、分散させた後、脱気し金型に充填し冷却後脱型し、容器に充填し口紅を製造した。

本発明における不溶性粉体を用いれば、優れた肌荒れ防止・改善効果を持つ皮膚バリア機能回復剤、及び皮膚外用剤を得ることができる。

請求の範囲

1. と電位が負の値であることを特徴とする不溶性粉体。
2. 請求項 1 記載の粉体において、硫酸バリウムを主成分とすることを特徴とする不溶性粉体。
3. 請求項 1 又は 2 記載の粉体において、平均一次粒子径が $3 \sim 100 \mu\text{m}$ 、アスペクト比が $3 \sim 250$ であることを特徴とする不溶性粉体。
4. 請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の粉体において、バリウムイオンと硫酸イオンとを金属イオンの共存下で反応させて得られる金属ドープ硫酸バリウム粉体であることを特徴とする不溶性粉体。
5. 請求項 4 記載の粉体において、バリウムイオンと硫酸イオン、及び金属イオンのモル比が $1 : 0.5 \sim 2 : 0.001 \sim 10$ であることを特徴とする不溶性粉体。
6. 請求項 4 又は 5 記載の粉体において、金属イオンがリチウムイオン、ナトリウムイオン、亜鉛イオンからなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする不溶性粉体。
7. 請求項 1 ～ 6 に記載の粉体からなることを特徴とする皮膚バリア機能回復粉体。
8. 請求項 1 ～ 6 に記載の粉体からなることを特徴とする肌荒れ防止・改善粉体。
9. 請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の粉体の含有量が $1 \sim 40$ 質量%であることを特徴とする皮膚外用剤。
10. 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の粉体の皮膚バリア機能回復剤としての使用。
11. 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の粉体の肌荒れ防止・改善剤としての使用。

補正書の請求の範囲

[2003年8月27日(27.08.03)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲
1,2及び4は補正された請求の範囲1,2及び4に置き換えられた；他の請求の範囲は変更
なし。(1頁)]

1. (補正後) 電位が負の値であり、硫酸バリウムを主成分とすることを特徴とする不溶性粉体。
2. (補正後) 電位が負の値であり、金属ドープ硫酸バリウムを主成分とすることを特徴とする不溶性粉体。
3. 請求項1又は2記載の粉体において、平均一次粒子径が $3 \sim 100 \mu\text{m}$ 、アスペクト比が $3 \sim 250$ であることを特徴とする不溶性粉体。
4. (補正後) 請求項2又は3に記載の粉体において、バリウムイオンと硫酸イオンとを金属イオンの共存下で反応させて得られることを特徴とする不溶性粉体。
5. 請求項4記載の粉体において、バリウムイオンと硫酸イオン、及び金属イオンのモル比が $1 : 0.5 \sim 2 : 0.001 \sim 10$ であることを特徴とする不溶性粉体。
6. 請求項4又は5記載の粉体において、金属イオンがリチウムイオン、ナトリウムイオン、亜鉛イオンからなる群より選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする不溶性粉体。
7. 請求項1～6に記載の粉体からなることを特徴とする皮膚バリア機能回復粉体。
8. 請求項1～6に記載の粉体からなることを特徴とする肌荒れ防止・改善粉体。
9. 請求項1～8のいずれかに記載の粉体の含有量が $1 \sim 40$ 質量%であることを特徴とする皮膚外用剤。
10. 請求項1～6のいずれかに記載の粉体の皮膚バリア機能回復剤としての使用。
11. 請求項1～6のいずれかに記載の粉体の肌荒れ防止・改善剤としての使用。

PCT 19 条 (1) の規定に基づく説明書

請求の範囲第 1 項は、不溶性粉体が硫酸バリウムを主成分とすることを明確にした。

請求の範囲第 4 項は、補正された請求の範囲第 2 項及び第 4 項に分割され、補正後の請求の範囲第 2 項は、不溶性粉体が金属ドープ硫酸バリウムを主成分とすることを明確にした。また、補正後の請求の範囲第 4 項は、該不溶性粉体が、バリウムイオンと硫酸イオンとを金属イオンの共存下で反応させて得られることを明確にした。

図 面

図 1

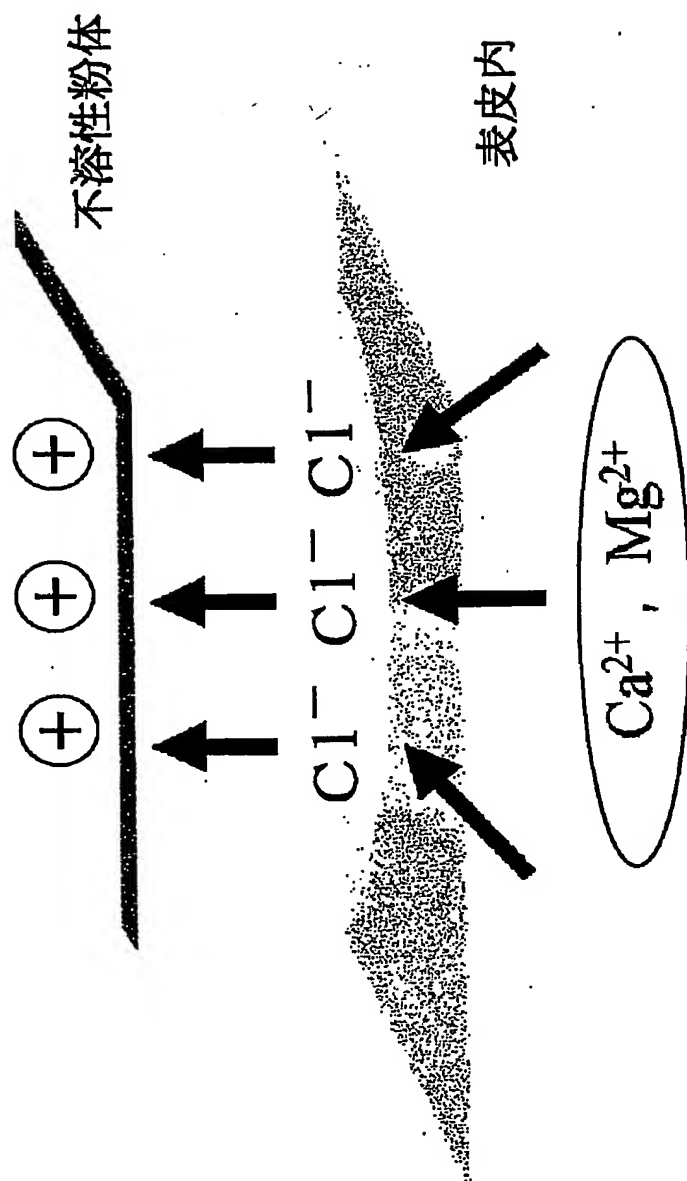


図 2

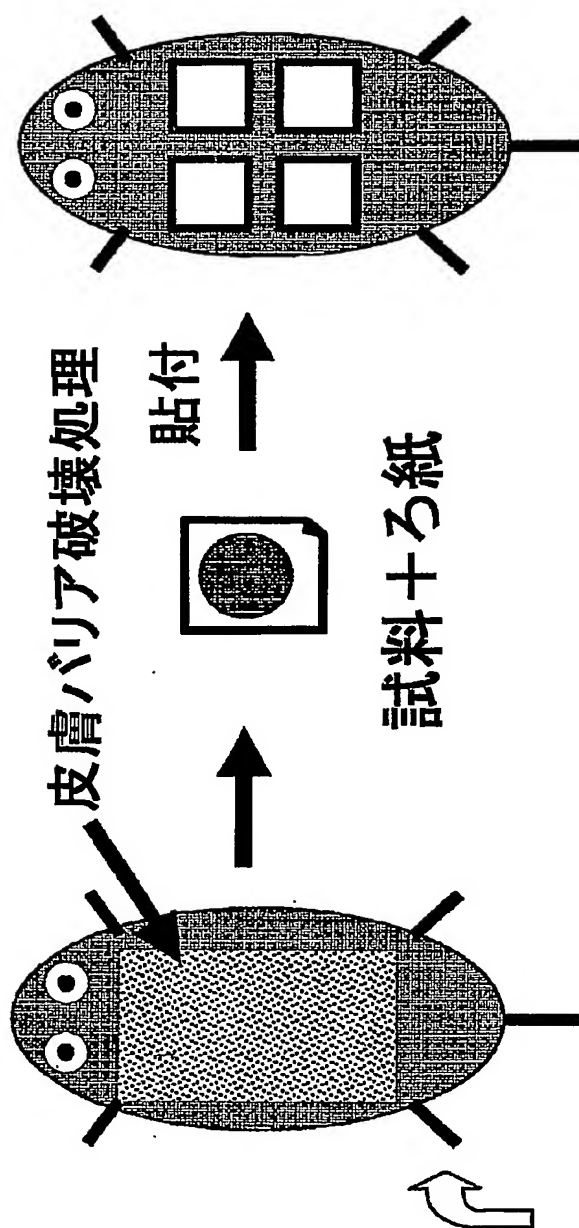


図 3

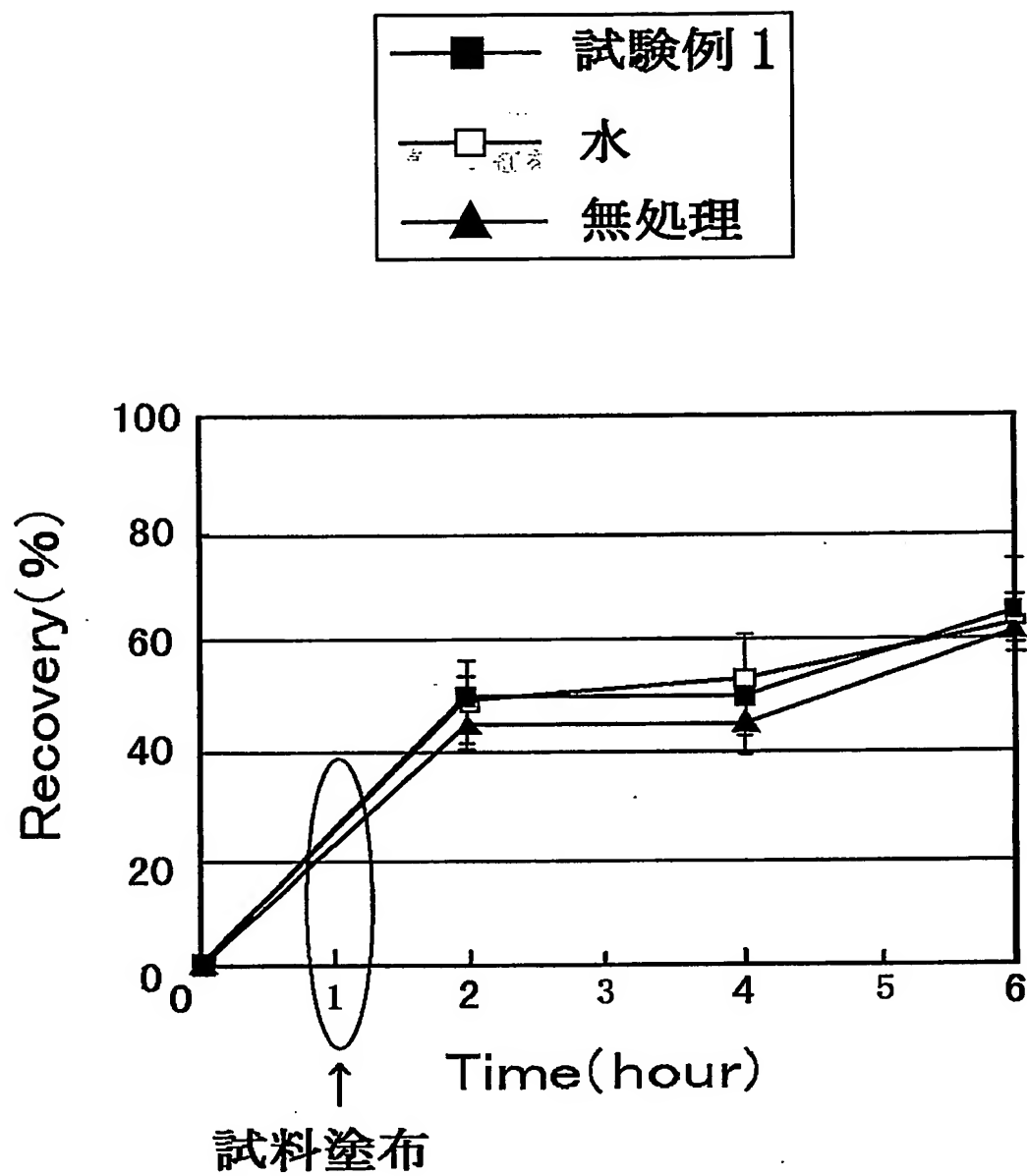
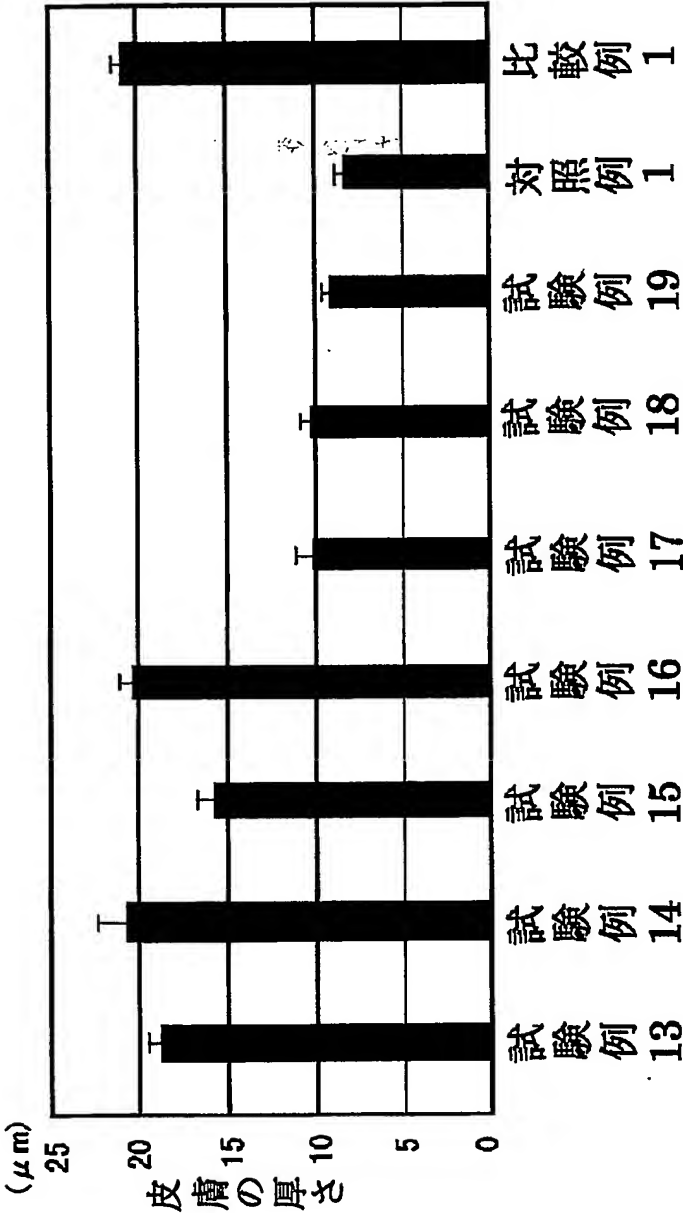


図 4



0.5 mm

図 5

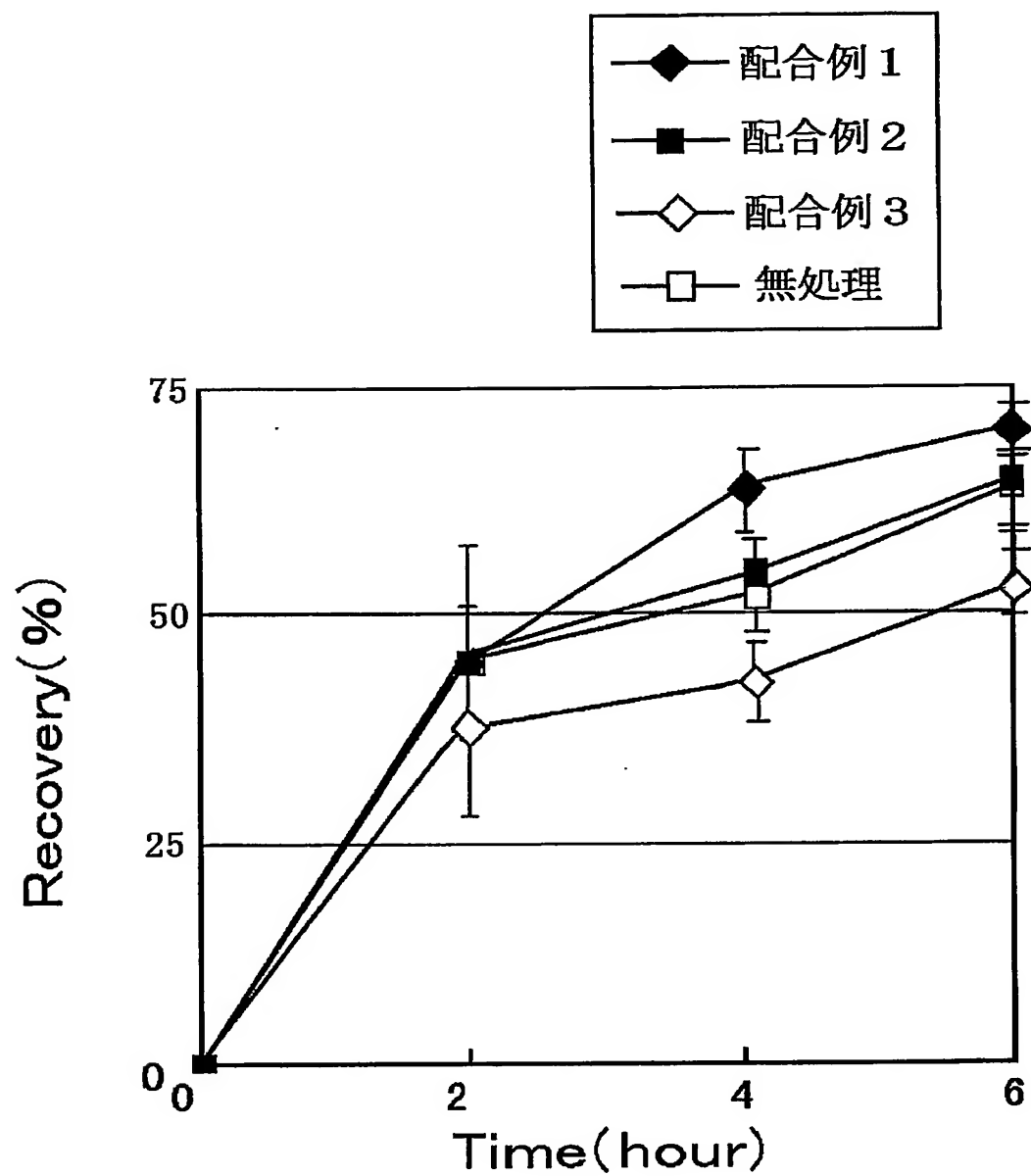


図 6

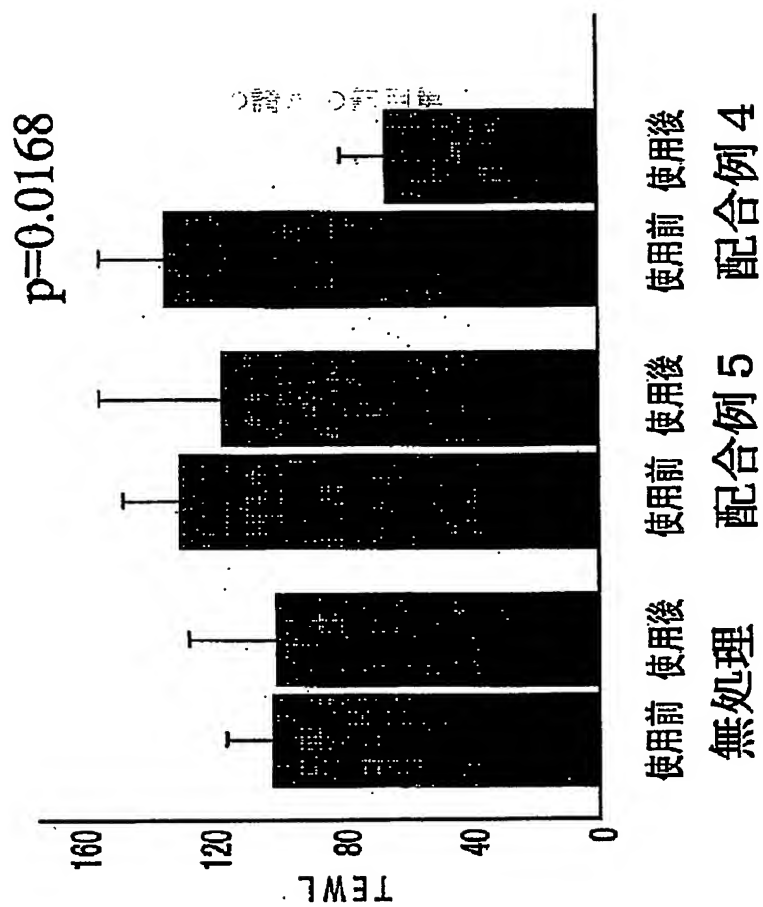


図 7

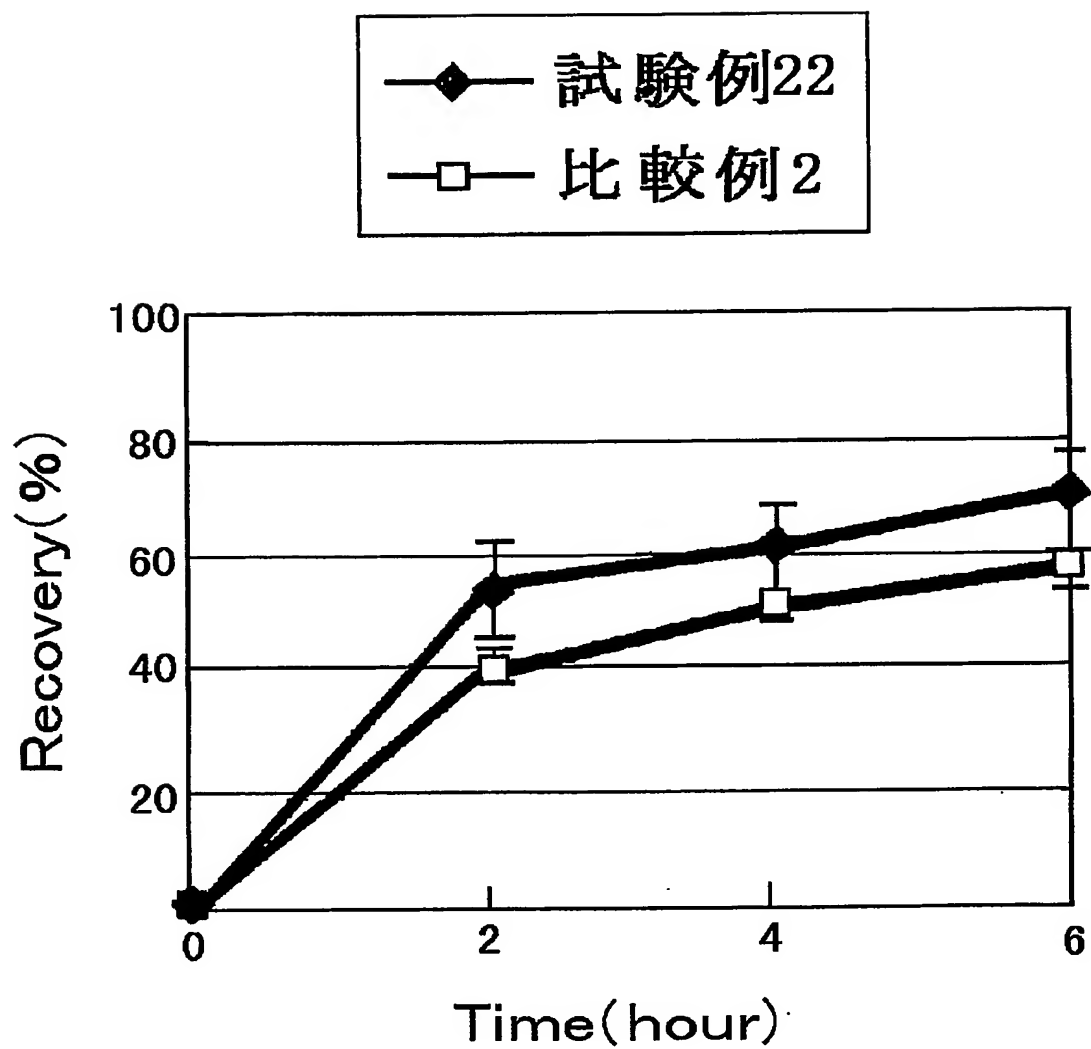
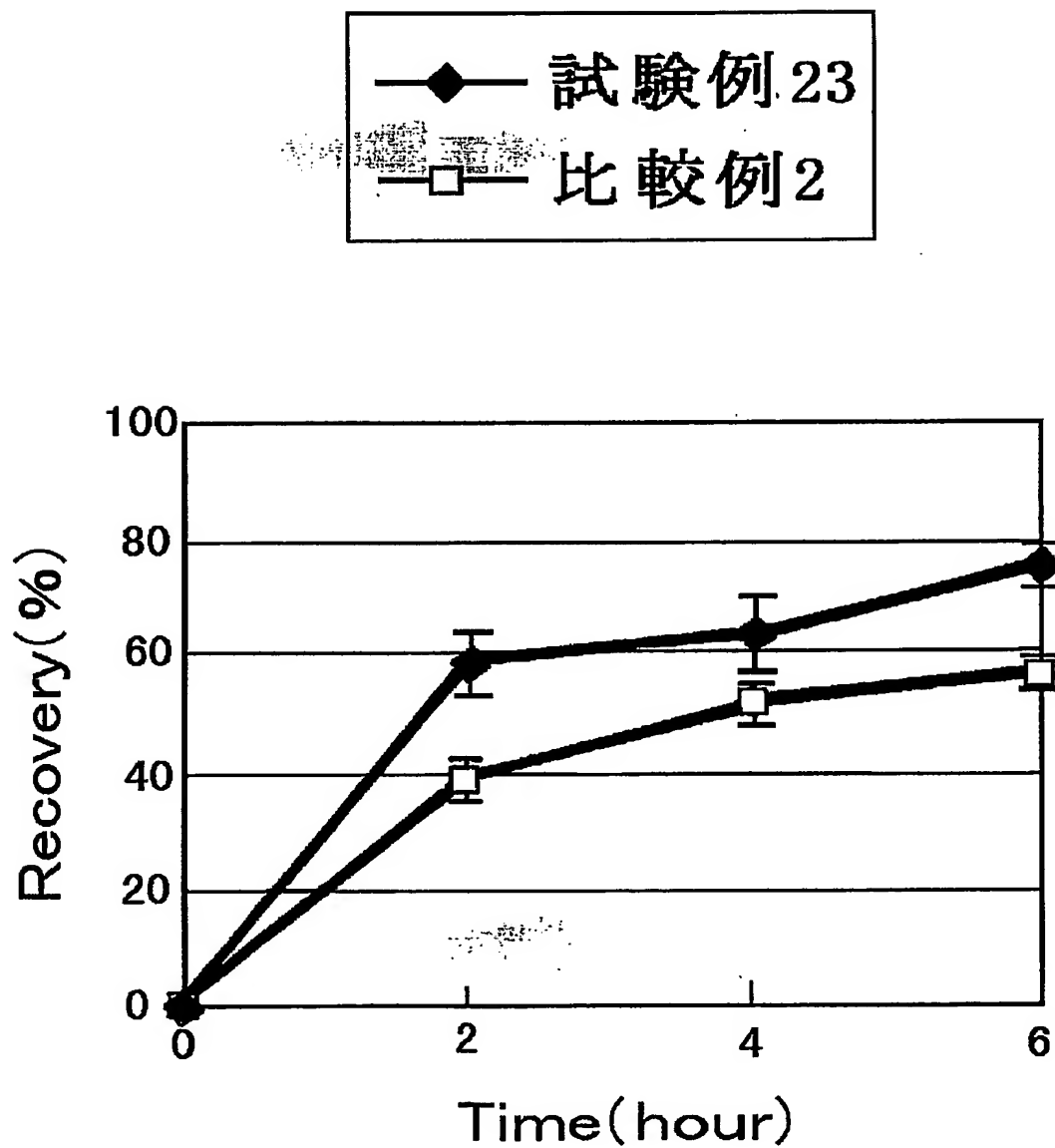


図 8



9/20

図 9

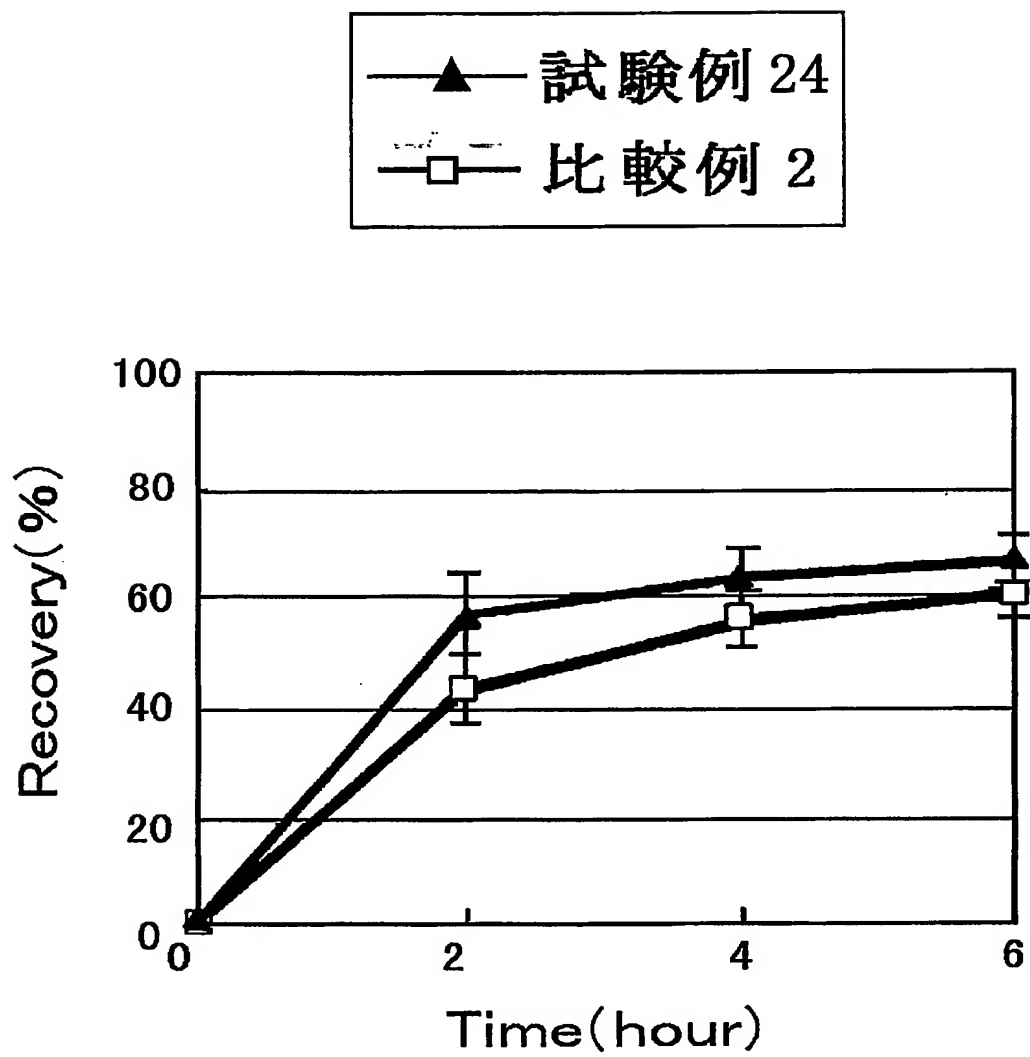


図10

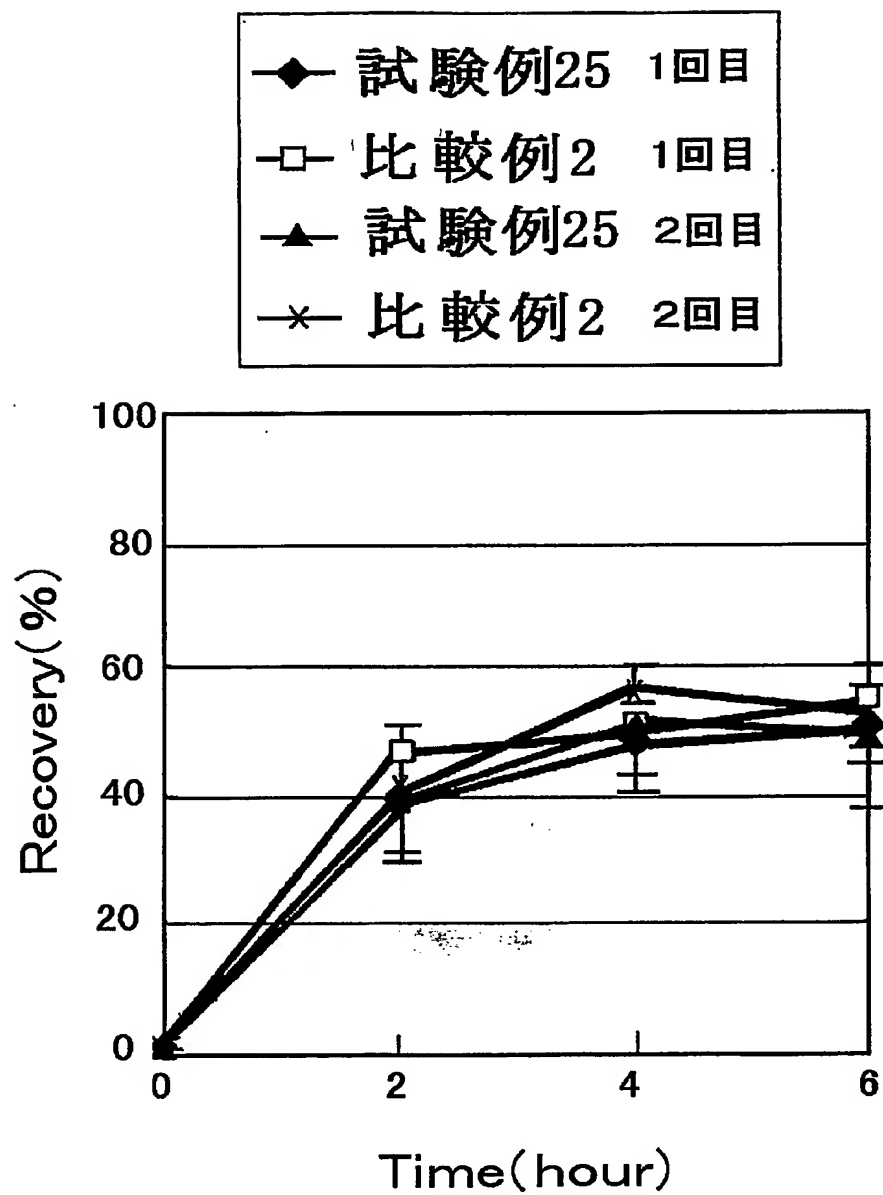


図 1 1

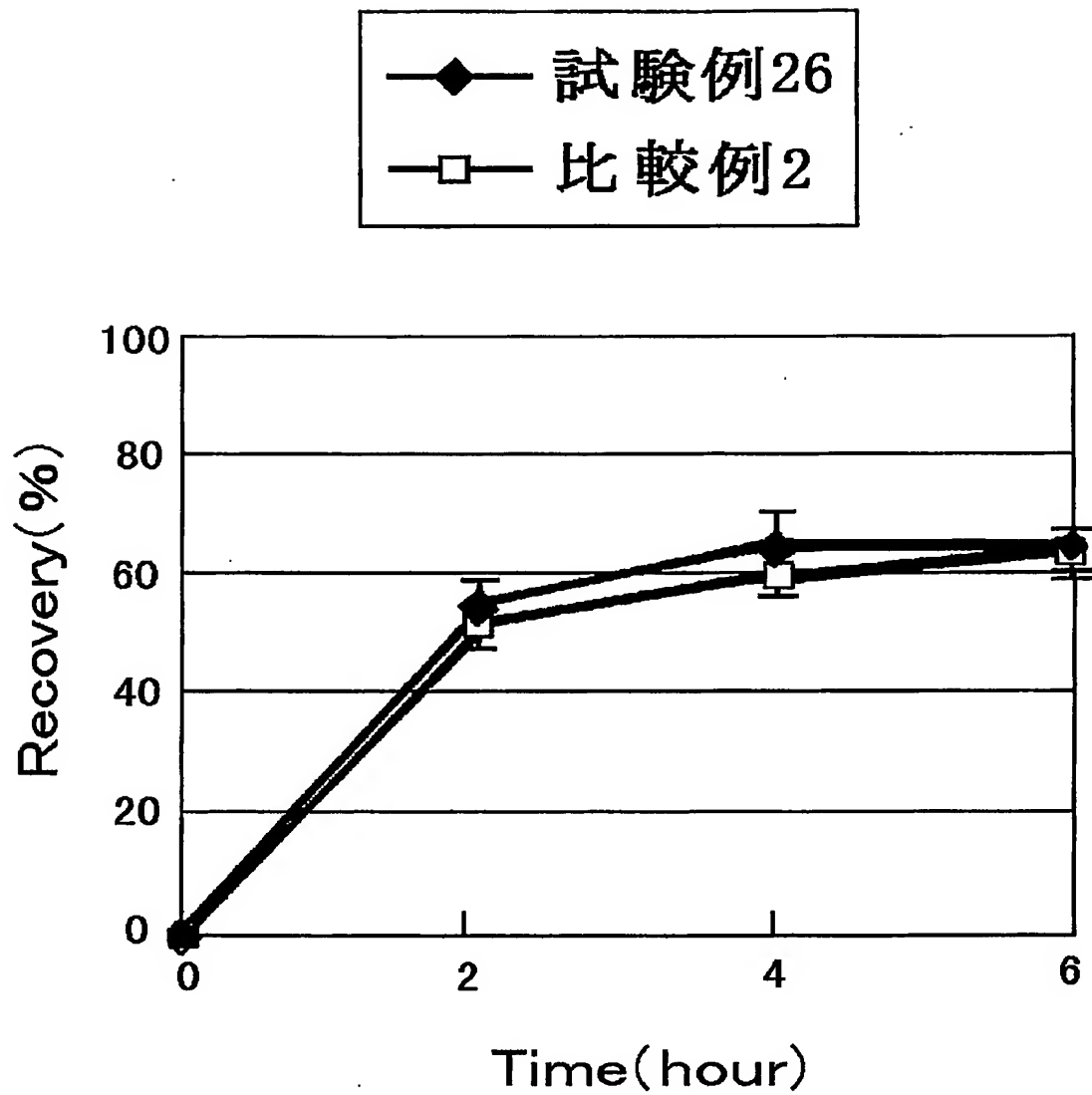
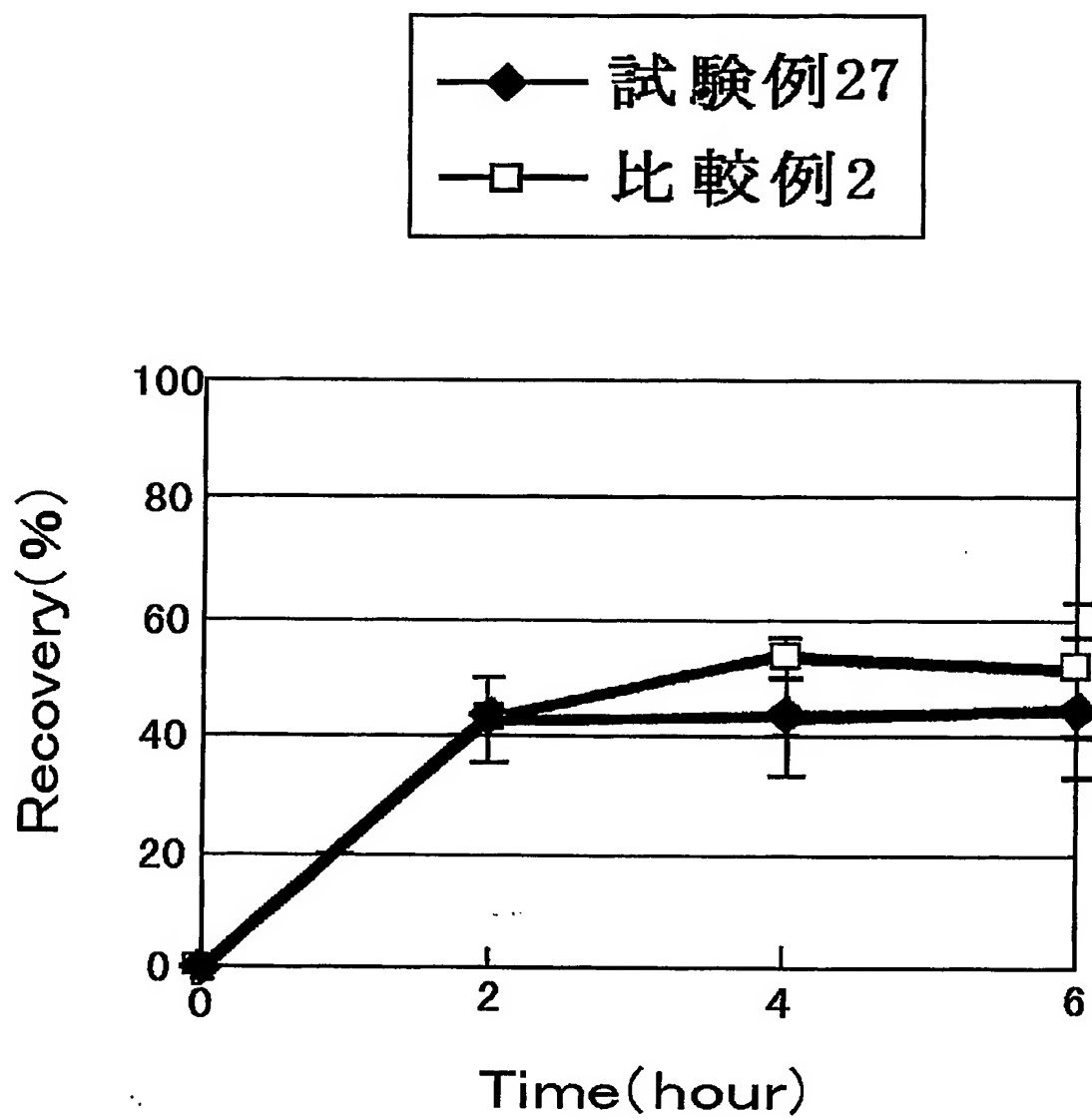


図 12



13/20

図 13

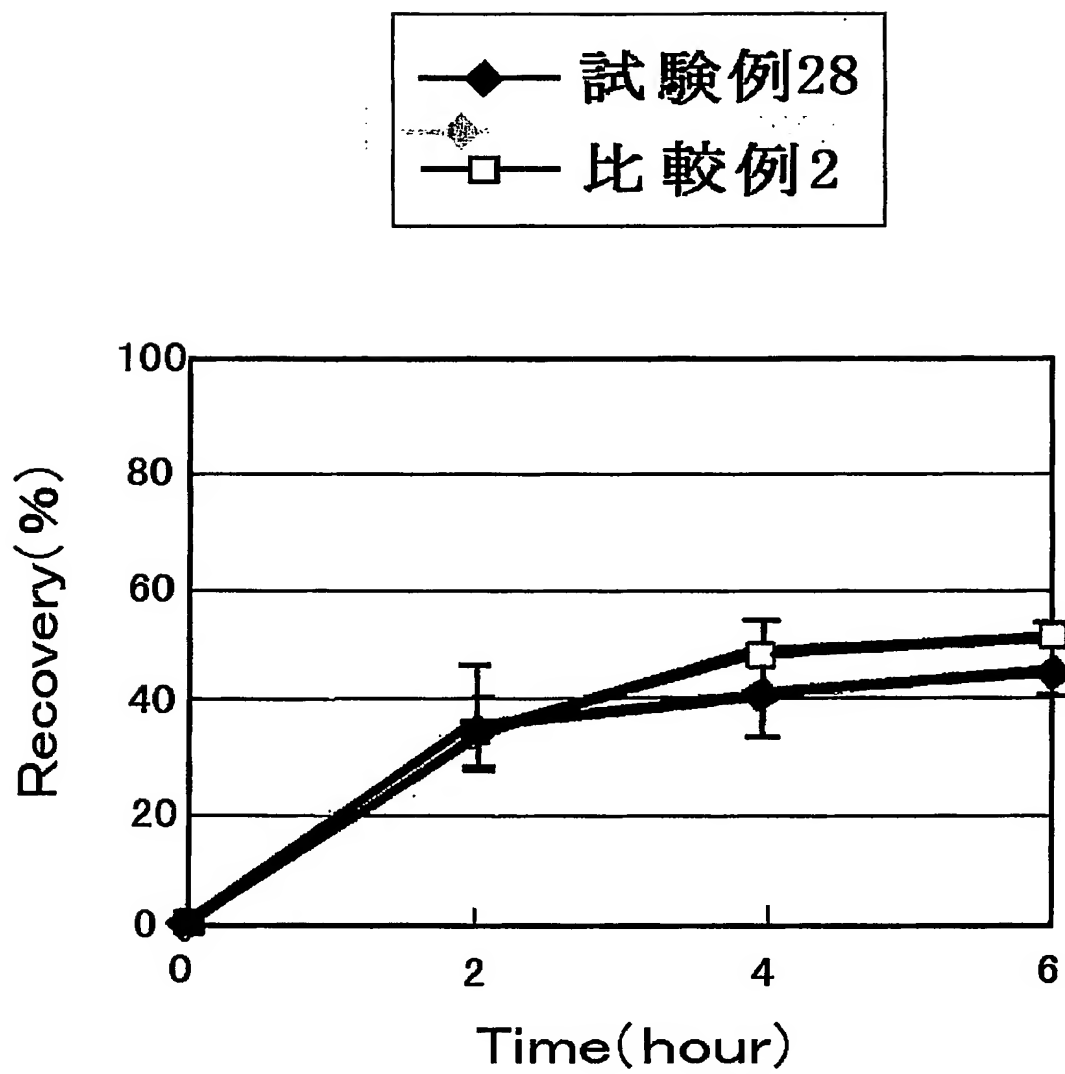
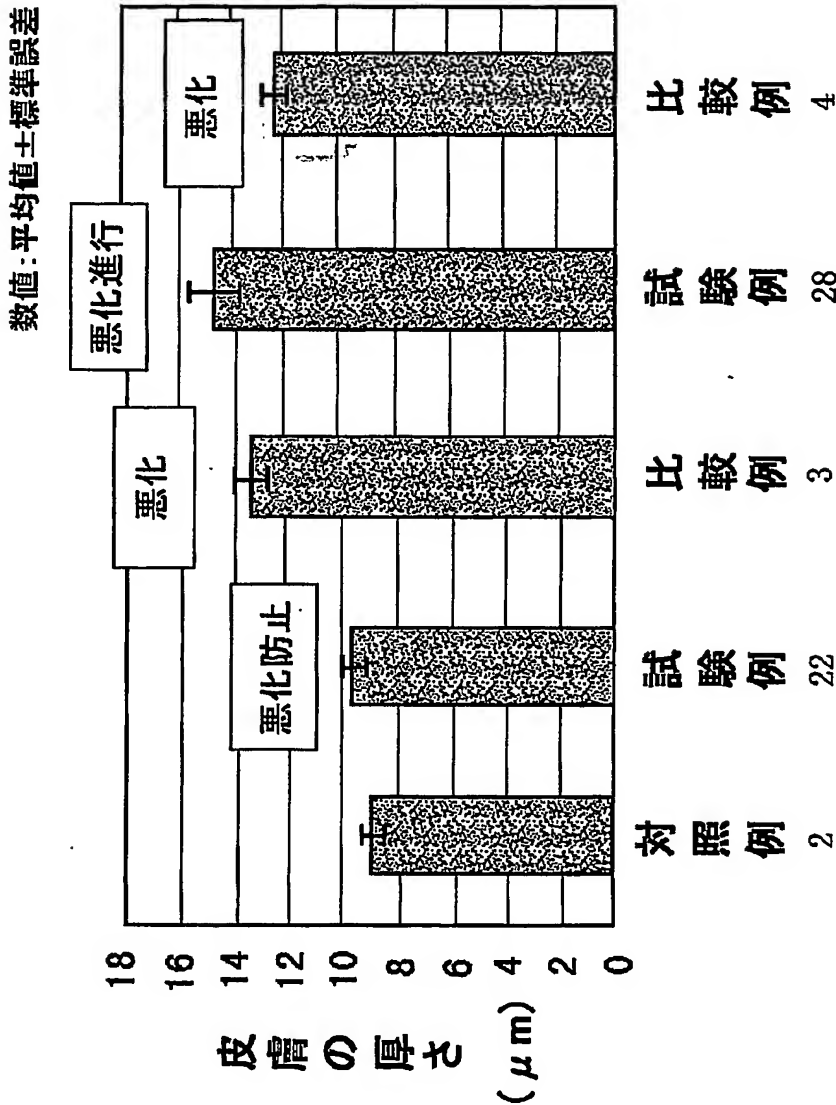
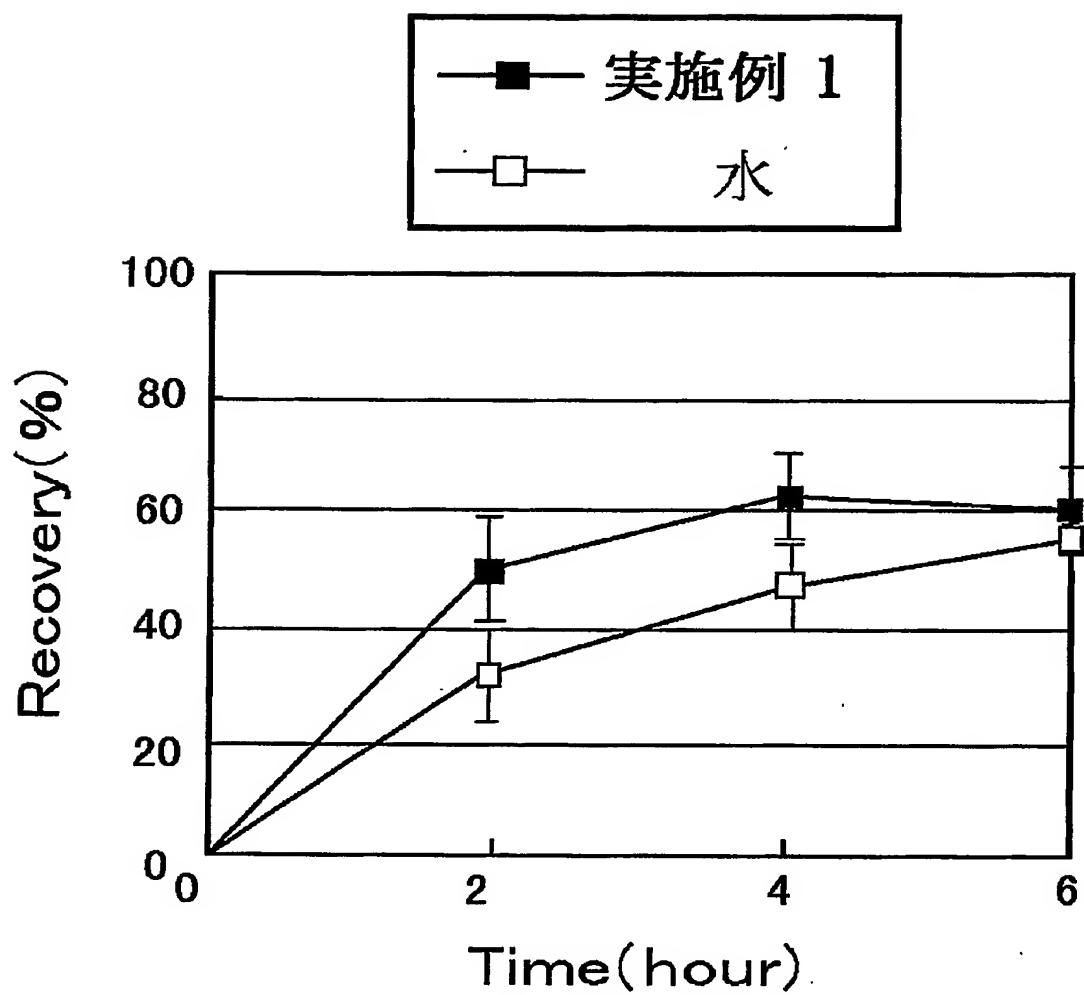


図 1 4



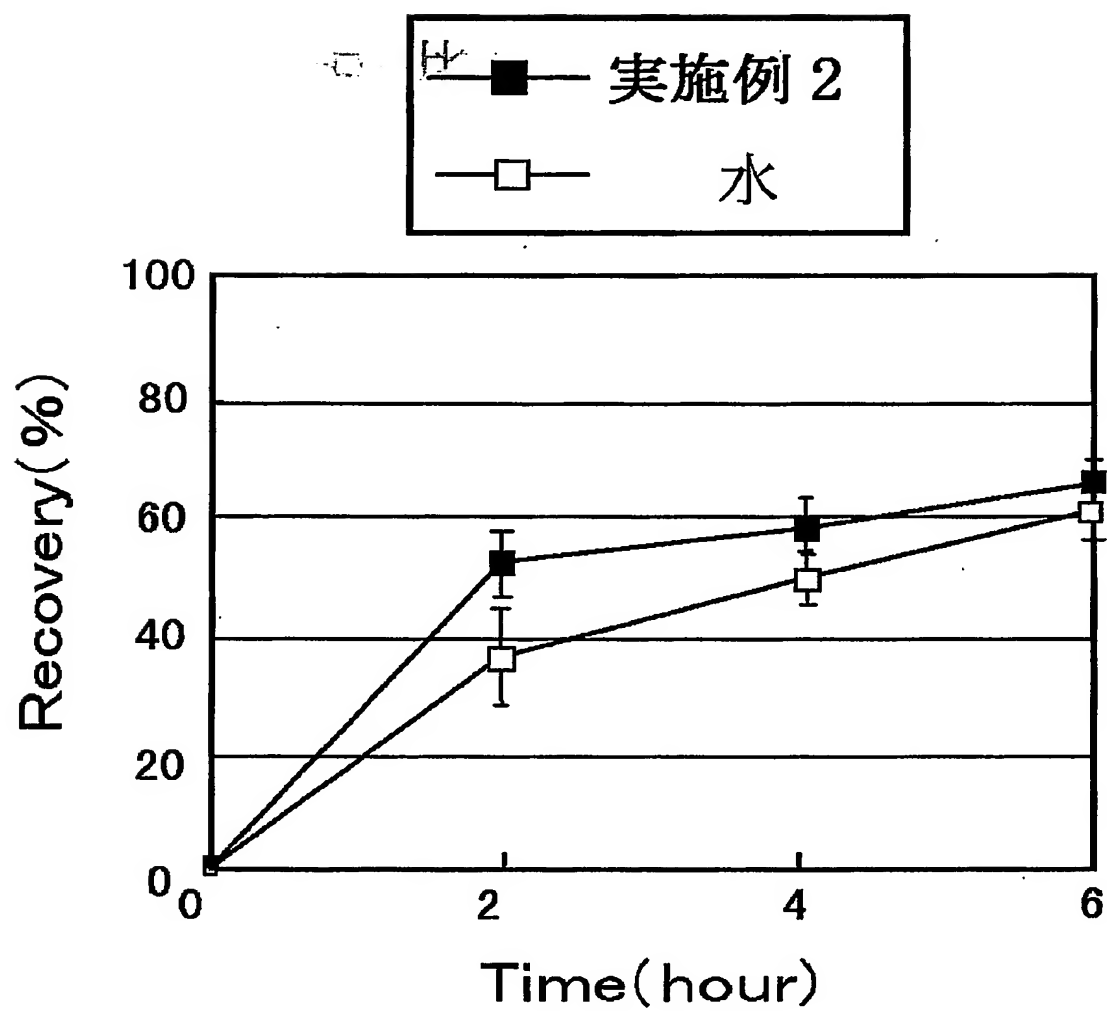
15/20

図 15



16/20

図 16



17/20

図 17

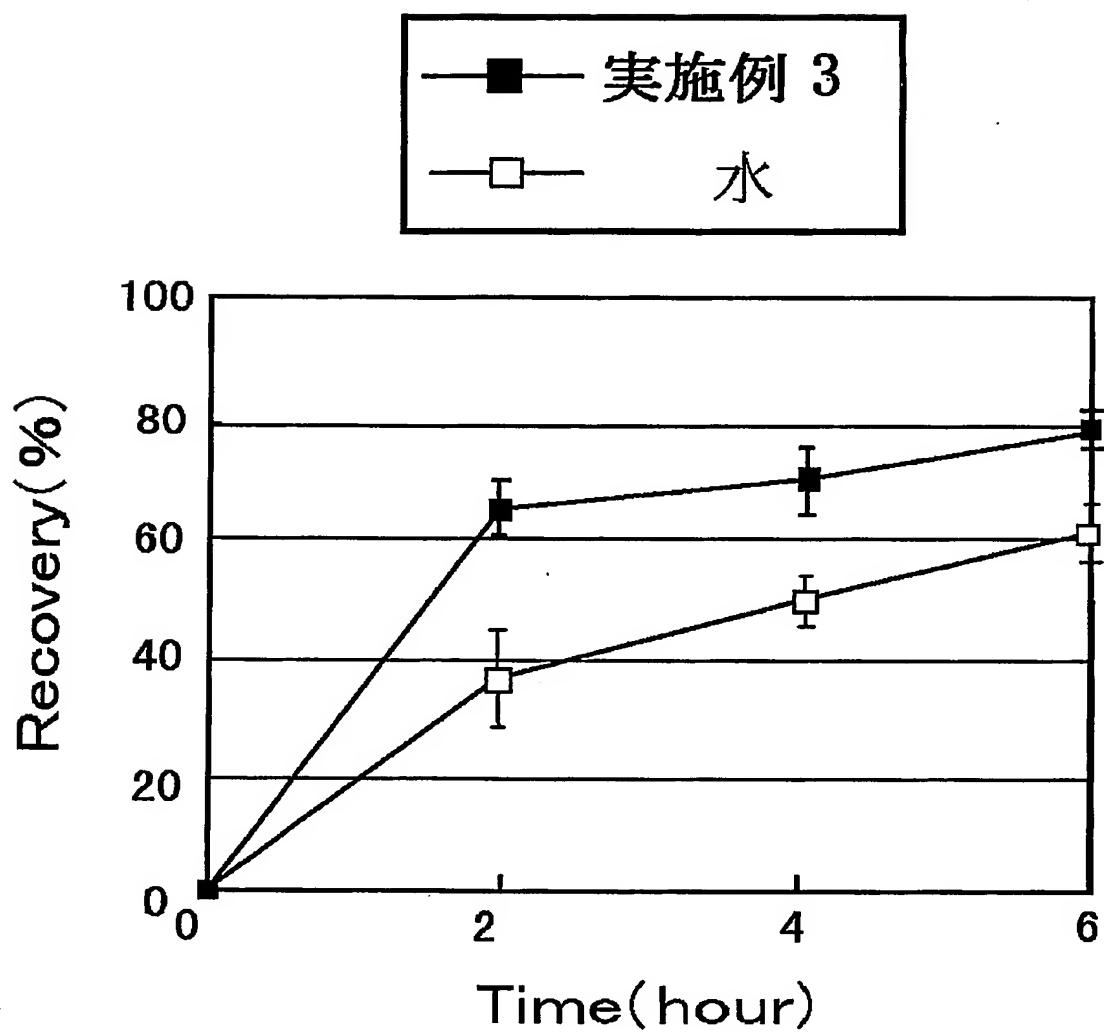
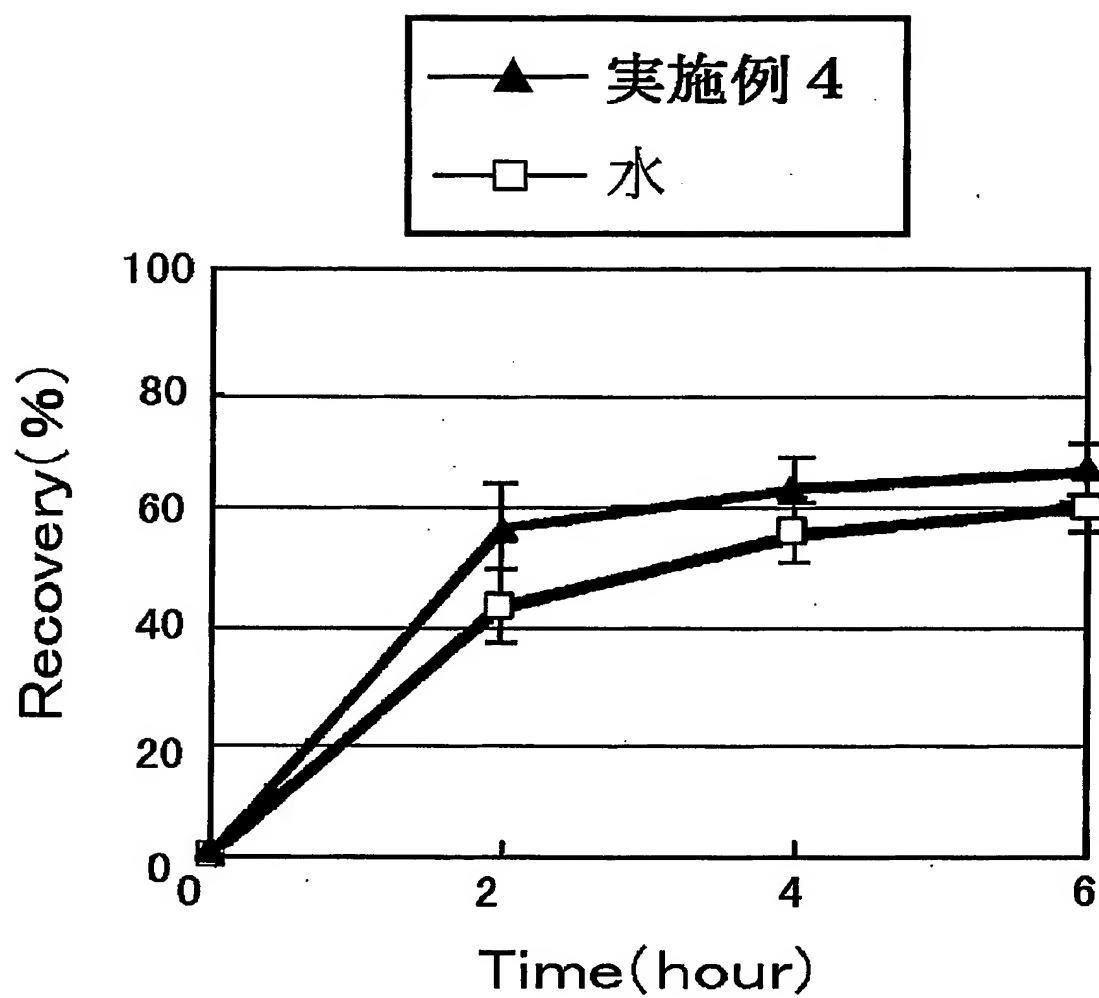
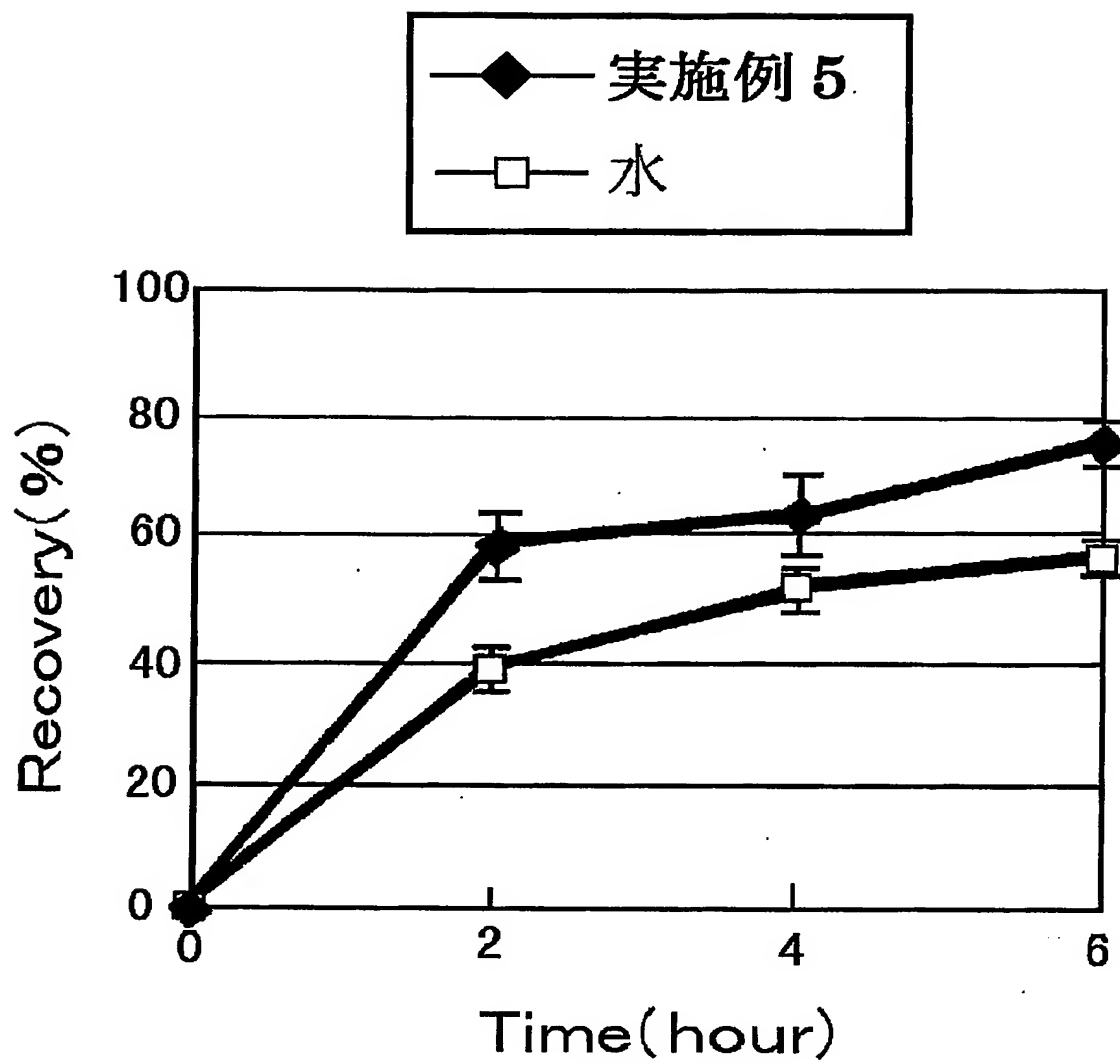


図 18



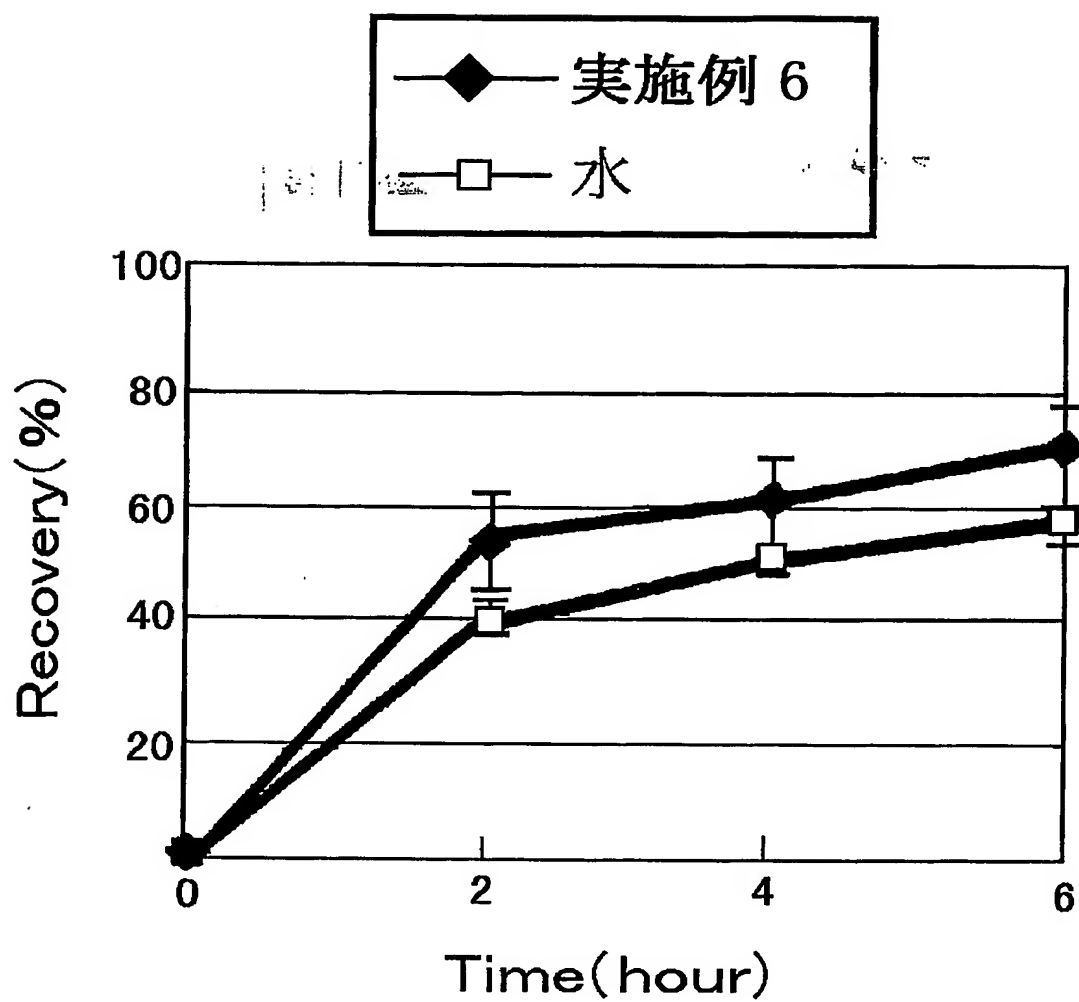
19/20

図 19



20/20

図 20



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/03945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61K7/00, 7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K7/00-50, C09C1/00-3/12, C09D15/00-17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), JOIS (JICST)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 9-315926 A (Lion Corp.), 09 December, 1997 (09.12.97), Full text (Family: none)	1, 7-11 2-6
X A	JP 11-130652 A (Lion Corp.), 18 May, 1999 (18.05.99), Full text (Family: none)	1, 7-11 2-6
X A	JP 6-9359 A (Yakult Honsha Co., Ltd.), 18 January, 1994 (18.01.94), Par. Nos. [0008], [0032] (Family: none)	1-2 3-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
07 July, 2003 (07.07.03)

Date of mailing of the international search report
22 July, 2003 (22.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/03945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP 2003-12491 A (Shiseido Co., Ltd.), 15 January, 2003 (15.01.03), Full text (Family: none)	1,7-11
P,A	JP 2002-356415 A (Ainobekkusu Kabushiki Kaisha), 13 December, 2002 (13.12.02), Full text (Family: none)	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K7/00, 7/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/00-50, C09C1/00-3/12, C09D15/00-17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), JOIS (JICST)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 9-315926 A (ライオン株式会社) 1997. 12. 09 文献全体 ファミリーなし	1, 7-11 2-6
X A	JP 11-130652 A (ライオン株式会社) 1999. 05. 18 文献全体 ファミリーなし	1, 7-11 2-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 07. 03

国際調査報告の発送日

22.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 裕美



4C

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3402

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 6-9359 A (株式会社ヤクルト本社) 1994. 01. 18 段落【0008】及び【0032】参照 ファミリーなし	1-2 3-11
PX	JP 2003-12491 A (株式会社資生堂) 2003. 01. 15 文献全体 ファミリーなし	1, 7-11
PA	JP 2002-356415 A (アイノベックス株式会社) 2002. 12. 13 文献全体 ファミリーなし	1-11